

**Synthesen in der Pyrazolo-
und s-Triazolo[5.1-a]isochinolin-Reihe**

Peter Rabl

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SYNTHESEN IN DER PYRAZOLO-
UND s-TRIAZOLO [5, 1-a] ISOCHINOLIN-REIHE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt

von

Peter Rabl

aus

München

1974



1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Grashey
 2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Gompper
- Tag der mündlichen Prüfung: 22. 5. 1974

Meinen lieben Eltern

Die vorliegende Arbeit, die in der Zeit von Mai 1969 bis Oktober 1973 im Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt wurde, ermöglichte mir in großzügiger Weise mein hochverehrter Lehrer

Herr Professor Dr. Rudolf G r a s h e y.

Ihm möchte ich für seine mannigfachen Anregungen und seine in jeder Hinsicht hilfreiche Unterstützung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Den Vorständen des Instituts für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Herrn Professor Dr. Rolf HUISGEN, Herrn Professor Dr. Rudolf GOMPPER und Herrn Professor Dr. Gerhard BINSCH danke ich für vorzügliche Arbeitsbedingungen und die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dipl. Chem. Heinz POLZER für die Aufnahme von NMR-Spektren. Den Damen und Herren des physikalischen und analytischen Labors, insbesondere Herrn H. HUBER, Herrn H. SCHULZ und Frau M. SCHWARZ danke ich für die Anfertigung von Spektren und Mikroanalysen.

INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil

A.	Einleitung und Problemstellung	1
I.	Isochinolinsynthesen	1
II.	Alte und neue Wege zu Pyrazolo- und s-Triazolo [5,1-a]- isochinolin	4
III.	Die 1,3-Dipolare Cycloaddition - Grenzorbitale und Regioselektivität . .	6
IV.	Nitrilimine als 1,3-Dipole	12
V.	Synthesewege zu Nitrilimin	12
B.	Vom C-[o-(β -Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin zu Pyrazolo- und s-Triazolo[5,1-a]isochinolin	14
I.	[o-(β -Bromäthyl)]-benz-(p-nitrophenylhydrazid)-bromid	14
II.	Cycloadditionen des C-[o-(β -Bromäthyl)-phenyl]-N- (p-nitrophenyl)-nitrilimins	15
III.	Reaktion mit Olefinen	17
IV.	Reaktion mit Acetylenen	34
V.	Reaktion mit CN-Mehrfachbindungen	47
VI.	Kernresonanzspektren	50
C.	1,2,3,5,6,10b-Hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinoline durch BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung	54
D.	Cycloadditionen des 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N- (p-nitrophenyl)-imins	57
I.	3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imin	57
II.	Cycloadditionen	57
III.	Intramolekulare Stabilisierung des 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy- isochinolin-N-(2',4'-dinitrophenyl)-imins	60
IV.	Kernresonanzspektren	60
E.	Säurekatalysierte Umlagerung bei 1,2,3,5,6,10b-Hexahydro-s-triazolo- [5,1-a]isochinolin	61

Experimenteller Teil

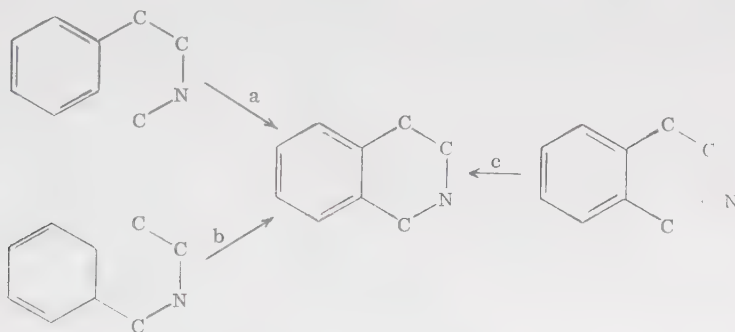
A.	Darstellung der Ausgangsmaterialien	71
I.	Hydrazidhalogenide	71
II.	3, 4-Dihydroisochinolin-N-imin-Generatoren	72
III.	Deuterierte Dipolarophile	72
IV.	1-Aryl-pyrazolidin-3-one	74
V.	β -Aryl-äthylhalogenide	76
VI.	3, 4-Dihydro-6, 7-dimethoxy-isochinolin-N-aryl-imin-Generatoren	77
B.	Pyrazolo- und s-Triazolo[5, 1-a]isochinolin-Abkömmlinge aus Addukten des C-[o-(β -Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimins	81
I.	Allgemeine Versuchsbeschreibungen	81
II.	3-(p-Nitrophenyl)-2, 3, 5, 6-tetrahydro-pyrazolo[5, 1-a]isochinoline und 1, 2, 3, 5, 6, 10b-Hexahydro-Abkömmlinge	82
III.	3-(p-Nitrophenyl)-1, 2, 3, 5, 6, 10b-hexahydro-s-triazolo[5, 1-a]- isochinoline und ein 2, 3, 5, 6-Tetrahydro-Derivat	101
C.	1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-pyrazol-Derivate aus C-Phenyl-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin	105
D.	1, 2, 3, 5, 6, 10b-Hexahydro-pyrazolo[5, 1-a]isochinoline durch BISCHLER- NAPIERALSKI-Cyclisierung von 2-(β -Aryläthyl)pyrazolidin-3-onen	108
I.	1-Phenyl-2-(β -aryläthyl)pyrazolidin-3-one	108
II.	8, 9-Dimethoxy-3-phenyl-2, 3, 5, 6-tetrahydro-pyrazolo[5, 1-a]- isochinolinium-jodide	110
III.	8, 9-Dimethoxy-3-phenyl-1, 2, 3, 5, 6, 10b-hexahydro-pyrazolo- [5, 1-a]isochinoline	111
E.	Cycloadditionen des 3, 4-Dihydro-6, 7-dimethoxy-isochinolin-N- (p-nitrophenyl)-imins	111
I.	8, 9-Dimethoxy-3-(p-nitrophenyl)-1, 2, 3, 5, 6-10b-hexahydro-pyrazolo- [5, 1-a]isochinolin-Derivate	112
II.	Derivate des 8, 9-Dimethoxy-3-(p-nitrophenyl)-3, 5, 6, 10b-tetrahydro- pyrazolo[5, 1-a]isochinolins	113
F.	Intermolekulare Alkylierung des 3, 4-Dihydro-6, 7-dimethoxy-isochinolin- N-(2', 4'-dinitrophenyl)-imins	114

G. Säurekatalysierte Umlagerung von 1, 2, 3, 5, 6, 10b-Hexahydro-s-triazolo-	
[5, 1-a]isochinolin	115
I. Umlagerung von 1-Phenyl-2-(diphenylmethyl)-3-methyl-	
1, 2, 3, 5, 6, 10b-hexahydro-s-triazolo[5, 1-a]isochinolin	115
II. 1-Phenyl-2-(dicyanomethylen)-3-phenyl-1, 2, 3, 5, 6, 10b-hexahydro-s-	
triazolo[5, 1-a]isochinolin	118
Zusammenfassung	119
Literaturverzeichnis	121

A. Einleitung und Problemstellung

I. Isochinolinsynthesen

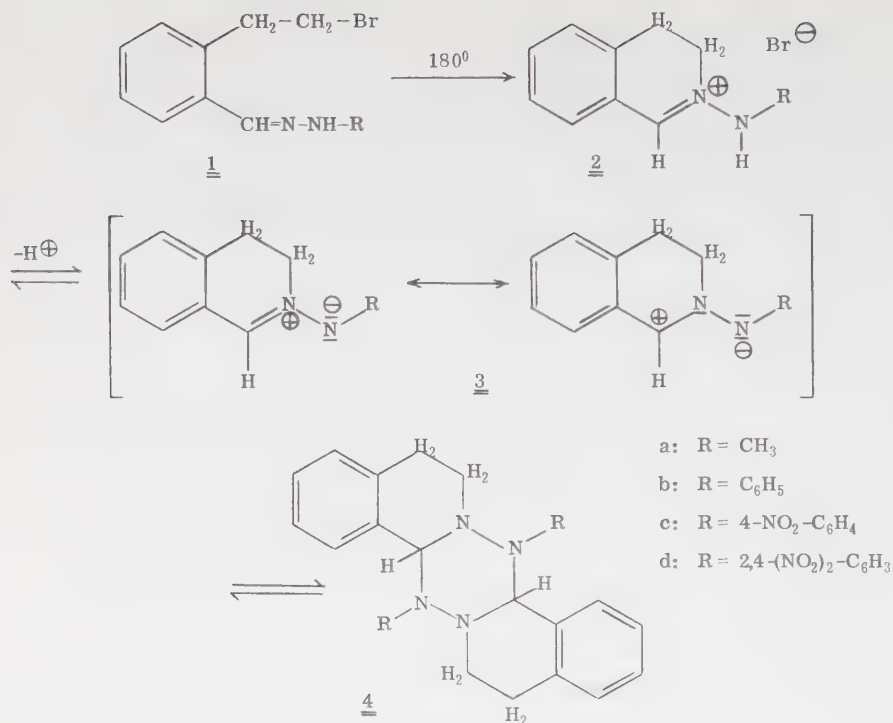
Unter den bekannten Möglichkeiten, das Gerüst aromatischer Isochinolinbasen zu synthetisieren, lassen sich drei Ringschluß-Prinzipien erkennen:



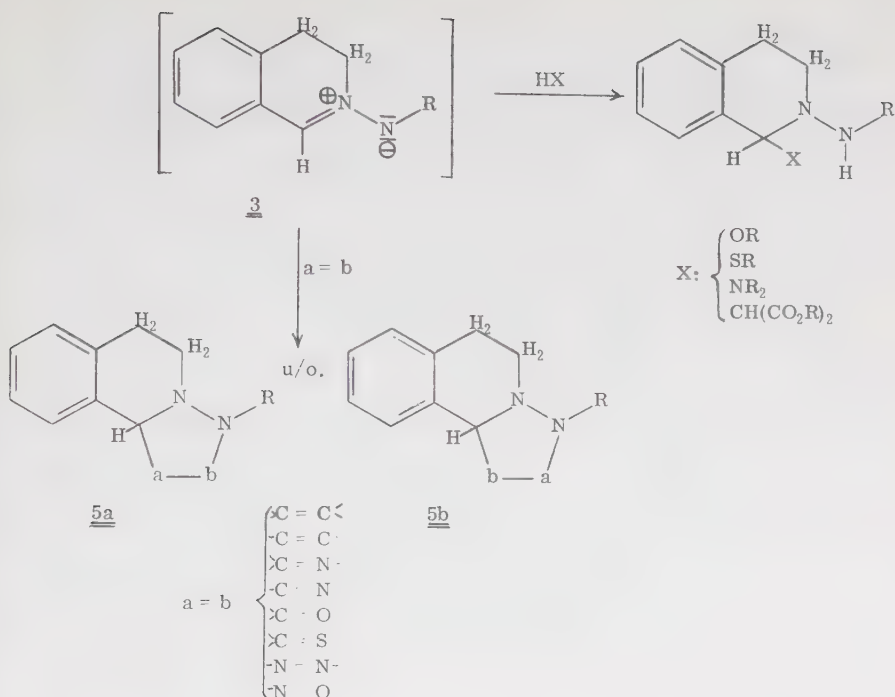
Gemäß Weg a verläuft die Synthese von 3,4-Dihydro-isochinolin aus N-Acyl-(β-aryl)-äthyl-aminen nach BISCHLER und NAPIERALSKI (1893)¹, und N-(β-Aryläthyl)-nitridiumstannat(IV)-Komplexen nach LORA-TAMAYO (1960)², sowie von 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin aus Alkylden-(β-aryl)-äthyl-aminen nach PICTET-SPENGLER (1911)³. Bei Prinzip b, der Synthese nach POMERANZ und FRITSCH (1893)⁴, erfolgt der Ringschluß zu Isochinolin durch Kondensation der Azomethine aromatischer Aldehyde mit Amino-acetaldehyd-acetalen in "umgekehrter Richtung".

Die dritte Möglichkeit, c, wurde 1935 von E. SCHMITZ⁵ in der Umsetzung von 2-(β-Halogensäure)-benzaldehyden mit Ammoniak zu 2,4-Dihydro-isochinolin gesetzt. Derselbe Autor beschrieb⁶ die Darstellung von 2-(2',4'-Dinitrophenylamino)-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid (2d) aus 2-(β-Benzyläthyl)-benzaldehyd (2',4'-dinitrophenyl)-hydrazon (1d) durch intramolekulare Alkylierung.

Läßt man in aprotonischen Lösungsmitteln auf 2-Amino-3,4-dihydro-isochinolinium⁺salze des Typs 2 tertäre Basen einwirken, so werden unter Druckverminderung diese Dihydro-isochinolinbasen in die freien Azomethinamine 3 gebildet. Diese Azomethinamine sind nicht isolierbar, sondern auch in Mischverhältnissen mit tertiären Aminen unter Bildung von 4,5-ersetzbar zu Octahydro-s-tetrazino-diisochinolin 4 stabilisieren^{6,7}.

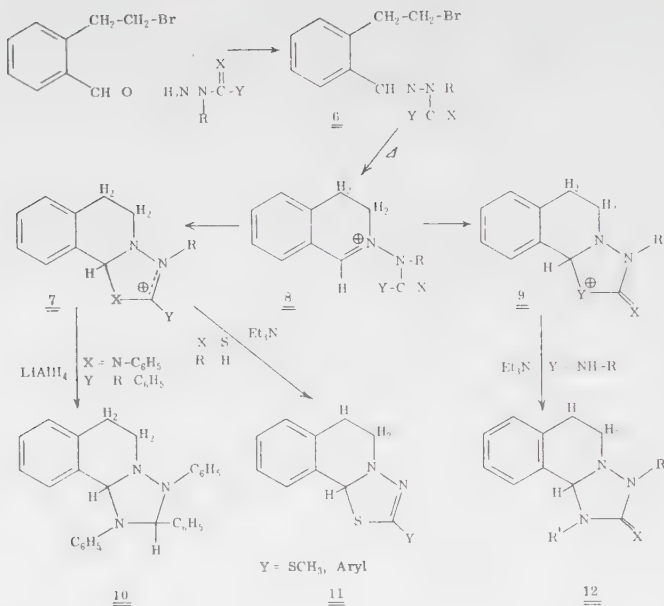


Diese Azomethanimine zählen zu den intern-oktett-stabilisierten 1,3-Dipolen^{8,9}, deren fast universelle Additionsbereitschaft gegenüber Dipolarophilen und protonenaktiven Systemen HX, wie Alkoholen, Mercaptanen, Aminen und CH-aciden Verbindungen im Münchner Laboratorium eingehend untersucht wurde^{7,10,11,12}. Dabei kam der Addition der 2-Amino-dihydroisochinoliniumbetaine an Mehrfachbindungssysteme besondere Bedeutung zu, da diese unter 1,3-Dipolarer Cycloaddition (zur Definition der Cycloaddition vgl. ¹³) zu kondensierten Isochinolin-Abkömmlingen aufgenommen werden. Bei der Umsetzung der Dihydroisochinolin-N-imine **3** mit unsymmetrischen Mehrfachbindungssystemen **a** **b** war mit der Bildung isomerer Cycloaddukte, **5a** und **5b**, zu rechnen. Einen eindeutigen Verlauf nahm die Reaktion stets bei Addenden mit Hetero-mehrfachbindungen. Die Regioselektivität der Umsetzung folgte hier generell dem "Prinzip des maximalen Gewinns an σ -Bindungsenergie"⁹. Bei der Cycloaddition unsymmetrisch substituerter Alkene und Alkine ist der "Gewinn" an σ -Bindungsenergie bei beiden Additionsrichtungen gleich groß. Hier sollten sich die Produktverhältnisse evtl. an sterischen



Gegebenheiten orientieren. In den 3,4-Dihydroisochinolin-N-aryliminen 3 (R = Aryl) liegen Systeme vor, die räumlich ziemlich "ausgeglichen" sein dürften. Obwohl aus der Umsetzung mit Olefinen häufig Strukturisomerengemische hervorgehen, liefern Acetylene offenbar ausnahmslos einheitliche Produkte. Dieses lange ungelöste Problem der Regio-selektivität wurde jüngst von K. N. HOUK^{14,15} erfolgreich angegangen (vgl. dazu auch Kapitel III dieses Abschnitts).

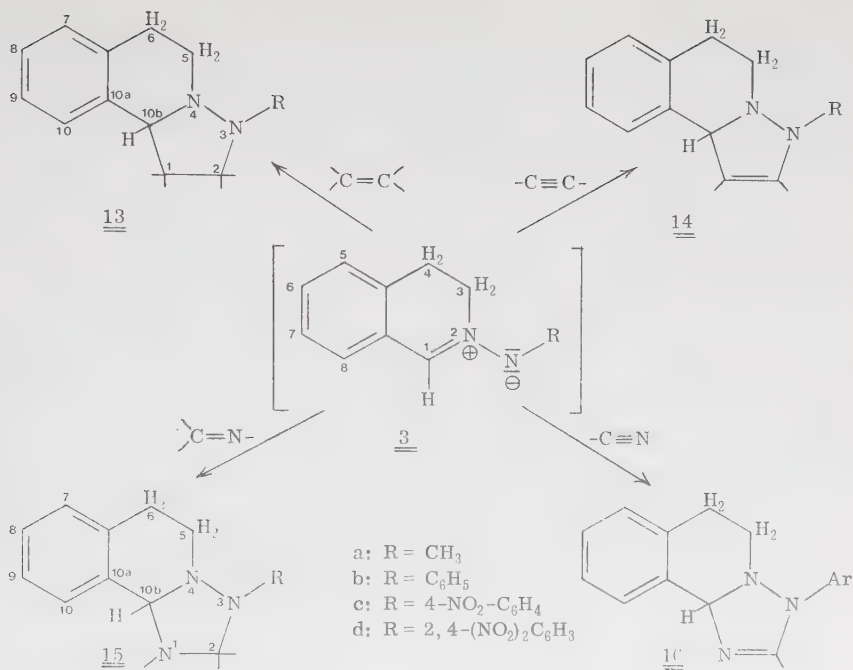
Eine unabhängige Methode zur Synthese von s-Triazolo- und 1,3,4-Thiadiazolo-isochinolin-Derivaten fand sich in der Umsetzung von [o-(β-Bromäthyl)]-benzaldehyd mit Hydrazin-Abkömmlingen vom Typ der (Thio-) Semicarbazide, Thiohydrazide und Amidrazone¹⁶. Die primär gebildeten "Hydrazone" 6 reagieren beim Erwärmen unter Cyclisierung zu den 3,4-Dihydroisochinolinium-bromiden 8, denen sich nun, je nach Nucleophilie der Gruppen X und Y, eine weitere Ringschlußmöglichkeit zu den tricyclischen Salzen 7 bzw. 9 bietet. Deprotonierung mit Triäthylamin bzw. Reduktion mit Lithiumalanat lieferte schließlich die kondensierten Ringsysteme 10 - 12.



Wie auf S. 3 bereits erwähnt, gehen aus der Vereinigung der Dihydroisochinolin-aryl-imine 3 mit CC-Mehrfachbindungen häufig Pyrazoloisochinolin-Abkömmlinge fraglicher Orientierung hervor. Hauptziel vorliegender Arbeit war es, die Konstitution einer Reihe derartiger Verbindungen eindeutig festzulegen. In die Untersuchung wurden schließlich auch die analog zugänglichen s-Triazolo-isochinolone miteinbezogen. Eine Kombination neuer Synthesewege mit modernen Verfahren der Strukturermittlung (NMR- und IR-Spektroskopie) erwies sich dabei meist als Methode der Wahl.

II. Alte und neue Wege zu Pyrazolo- und s-Triazolo-[5,1-a]isochinolinen

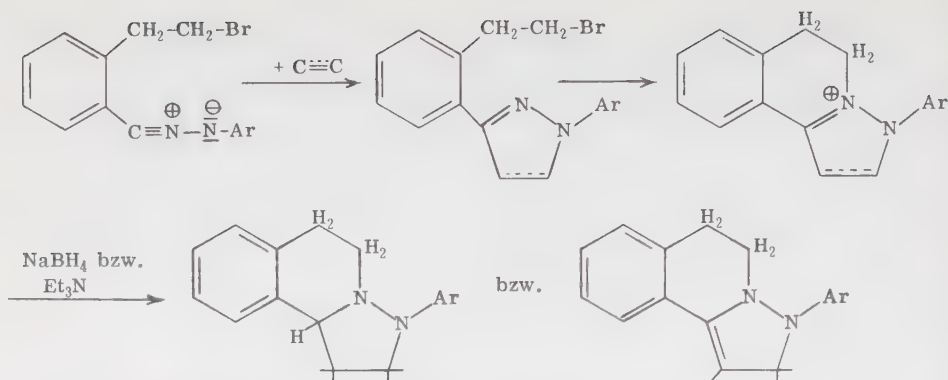
Ein umfangreiches Versuchsmaterial ^{7,10} zeugt von der bequemen Zugänglichkeit zahlreicher Derivate des 1,2,3,5,6,10b-Hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolins 13, sowie von 1,2,3,5,6,10b-Tetrahydro-Abkömmlinge 14 durch Dipolare Cycloaddition von Dihydroisochinolin-N-aryliminen 3 mit Alkenen bzw. Alkinen.



In gleicher Weise ließen sich auch 1, 2, 3, 5, 6, 10b-Hexahydro-s-triazolo[5, 1-a]isochinolone 15, wie auch die 3, 5, 6, 10b-Tetrahydro-Derivate 16 aus 3 und Azomethanen resp. Nitrilen mit großer Mannigfaltigkeit bereiten ^{7, 10, 11}.

Einige ergänzende Versuche, der Darstellung von Vergleichssubstanzen dienend, finden sich in den Abschnitten B, D und E beschrieben.

Bei einem weiteren Verfahren, das sich als willkommene Ergänzung des oben beschriebenen Synthesepinzips erwies, diente uns ein geeignetes Nitrilamin an Stelle der Dihydroisocholinol-N-arylimine 3 als Startkomponente zur Bereitung der kondensierten Systeme 13 bis 16. Die Reaktionsfolge, in Abschnitt E ausführlich diskutiert, sei hier kompakterlos mit einem Formelschema illustriert:



In ähnlicher Weise verlief auch die Umsetzung mit CN-Mehrfachbindungen.

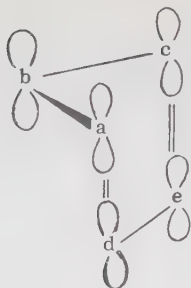
Ein Weg zu 1,2,3,5,6,10b-Hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinen nach dem Schema der BISCHLER-NAPIERALSKI-Reaktion wird in Abschnitt C beschrieben. Der konstitutionellen Klärung einiger, zu Umlagerungsreaktionen befähigter Cycloaddukte schließlich dienten die in Abschnitt E dargelegten Experimente; hierbei machte man auch von dem auf S. 4 beschriebenen Syntheseprinzip Gebrauch.

III. Die 1,3-Dipolare Cycloaddition - Grenzorbitale und Regioselektivität

Bei der 1,3-Dipolaren Cycloaddition vereinigt sich, wie in den vorausgehenden Abschnitten stillschweigend als bekannt vorausgesetzt, ein 1,3-Dipol a-b-c, mit einem Elektronensextett an a und einem freien Elektronenpaar in Position c, in einer Mehrzentrenreaktion unter Löschung der Formalladungen, mit einem Mehrfachbindungssystem $\text{d}=\text{e}$, dem sog. Dipolarophil^{8,9}.



Nach den Regeln von WOODWARD und HOFFMANN¹⁷ stellt die 1,3-Dipolare Cycloaddition einen thermisch erlaubten, synchronen $\pi 4_s + \pi 2_s$ -Prozeß dar. Der abgewinkelte Dipol tritt im Übergangszustand mit den π -Orbitalen der Positionen a und c mit denen des Dipolarophils in Wechselwirkung. Dabei orientieren sich Dipolarophil und Dipol in zwei parallelen Ebenen.



Bindende Wechselwirkung kann unter Anwendung des Grenzorbitalmodells von FUKUI¹⁹ entweder aus dem HOMO¹⁹ des Dipols als quasi-Allyl-Anion und dem LUMO des Dipolarophils, oder aus dem LUMO des Dipols und dem HOMO des Dipolarophils eintreten. Die Überlappung erfolgt dabei bevorzugt zwischen den Grenzorbitalen geringerer Energiedifferenz, da so eine bessere Stabilisierung des Übergangszustandes möglich wird²⁰.

Abb. 1 deutet dies qualitativ für die Wechselwirkung ψ_3 - ψ_A an.

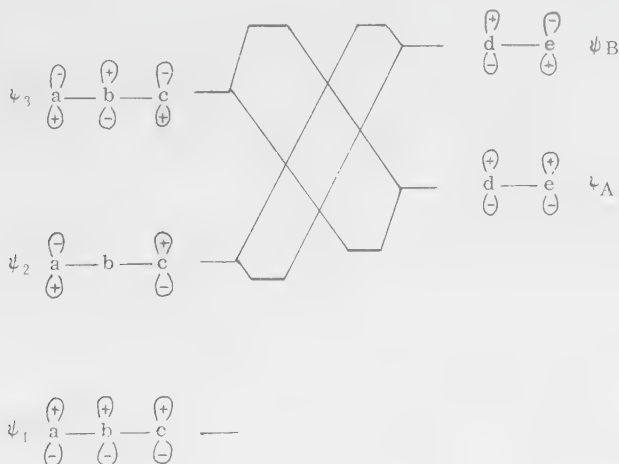


Abb. 1 Bildung von Symmetrieorbitalen aus den HOMOs und LUMOs eines 1,3-Dipols a-b-c und eines Dipolarophils d-e.

Die Energien der HOMOs und LUMOs werden durch elektronische Substituenteneffekte beeinflusst. Die MO-Störungstheorie sagt für elektronenliefernde Liganden eine Erhöhung der Energien von HOMO und LUMO voraus, für elektronenanziehende Substituenten dagegen eine Erniedrigung²¹. SUSTMANN teilte die 1,3-Dipolaren Cycloadditionen in drei

Typen ein, je nach dem relativen Niveau der Grenzorbitalenergien von 1,3-Dipol und Dipolarophil (Abb. 2)²². Allgemein ausgedrückt, sollten danach Liganden, welche die

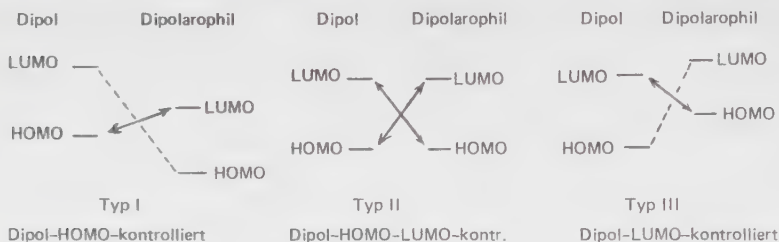


Abb. 2 SUSTMANNs Einteilung der 1,3-Dipolaren Cycloadditionen.

Orbitalenergien des 1,3-Dipols anheben (elektronenliefernde Subst.), und solche, die die Orbitalenergien des Dipolarophils senken (elektronenanziehende Subst.), die 1,3-Dipol-HOMO/Dipolarophil-LUMO-Reaktion beschleunigen (Typ I). Elektronenanziehende Funktionen an Dipol und elektronenliefernde im Dipolarophil bewirken den umgekehrten Effekt (Typ III). Werden die Grenzorbitalenergien von 1,3-Dipol und Dipolarophil durch Substituenten in gleicher Weise beeinflusst, so kann die Addition von seiten des Dipols sowohl HOMO- als auch LUMO-kontrolliert ablaufen (Typ II).

HOUK et al.⁴⁴ führten jüngst für eine Reihe verschiedener 1,3-Dipole und Dipolarophile quantitative Berechnungen der Grenzorbitalenergien und der entsprechenden einzelnen Orbitalkoeffizienten durch. Letztere geben die Amplitude der stehenden Welle am Ort des Atomorbitals wieder; ihre verdoppelten Quadrate entsprechen den Elektronendichten.

HOUK kombinierte schließlich die Betrachtung spezifischer Dipolarophilen-Aktivitätsstadien der 1,3-Dipole, die sich aus den bevorzugten HOMO-LUMO-Wechselwirkungen von Dipol und Dipolarophil ableiten lassen (vgl. Abb. 2), mit der These, daß diejenige Orientierung der Addenden bevorzugt sein sollte, bei der sich Zentren mit den größten Koeffizienten der günstigsten HOMO-LUMO-Kombination vereinigen⁴⁵ (Abb. 3).

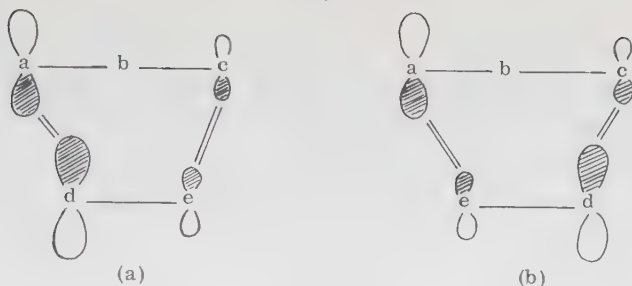


Abb. 3 Schematische Darstellung der besseren Stabilisierung des Übergangszustandes (a) gegenüber (b) durch Wechselwirkung der größeren terminalen Orbitalkoeffizienten (nach HOUK¹⁵).

HOUKs Erkenntnisse erlauben also bei bekannten Grenzorbitalenergien und Orbitalkoeffizienten eines 1,3-Dipol-Dipolarophil-Systems eine Vorhersage der relativen Reaktionsgeschwindigkeit und der Regioselektivität der Addition.

Dies soll im folgenden Diagramm (Abb. 4) schematisch für die Addition verschieden substituierter Olefine an 3,4-Dihydroisochinolin-N-arylimine und Diphenyl-nitrilimin verdeutlicht werden.

Diese beiden 1,3-Dipole wurden gewählt, weil sie den in vorliegender Arbeit beschriebenen Systemen am ähnlichsten sind. Die π -Grenzorbitalenergien und die schematisch dargestellten Orbitalkoeffizienten wurden von HOUK et al.^{14,15} übernommen.

Die Pfeile deuten die bevorzugten Grenzorbital Wechselwirkungen an. Eine gewisse Unsicherheit besteht jedoch noch für die relative Lage der Dipol- und Dipolarophil-Orbitale. Dies gilt besonders für die Reaktion des Diphenyl-nitrilimins mit monosubstituierten konjugierten Alkenen, wo aus den stets einheitlichen Produkten (5-substituierte 4-Pyrazoline) eine grundsätzlich bevorzugte Dipol-LUMO-kontrollierte Wechselwirkung abzuleiten wäre. Aus dem Diagramm ist aber zu ersehen, daß praktisch kein Energieunterschied zur Dipol-HOMO-kontrollierten Reaktion besteht (gestrichelter Pfeil).

Die Energien der Grenzorbitale von Acetylenverbindungen sind denen der entsprechenden Äthylene grundsätzlich ähnlich. Jedoch kann durch die festere CC-Bindung die Energie des HOMO etwas kleiner und die des LUMO etwas größer sein, als bei verereibaren Olefinen. Die Stabilisierung des HOMO überwiegt dabei jedoch die Destabilisierung des LUMO.

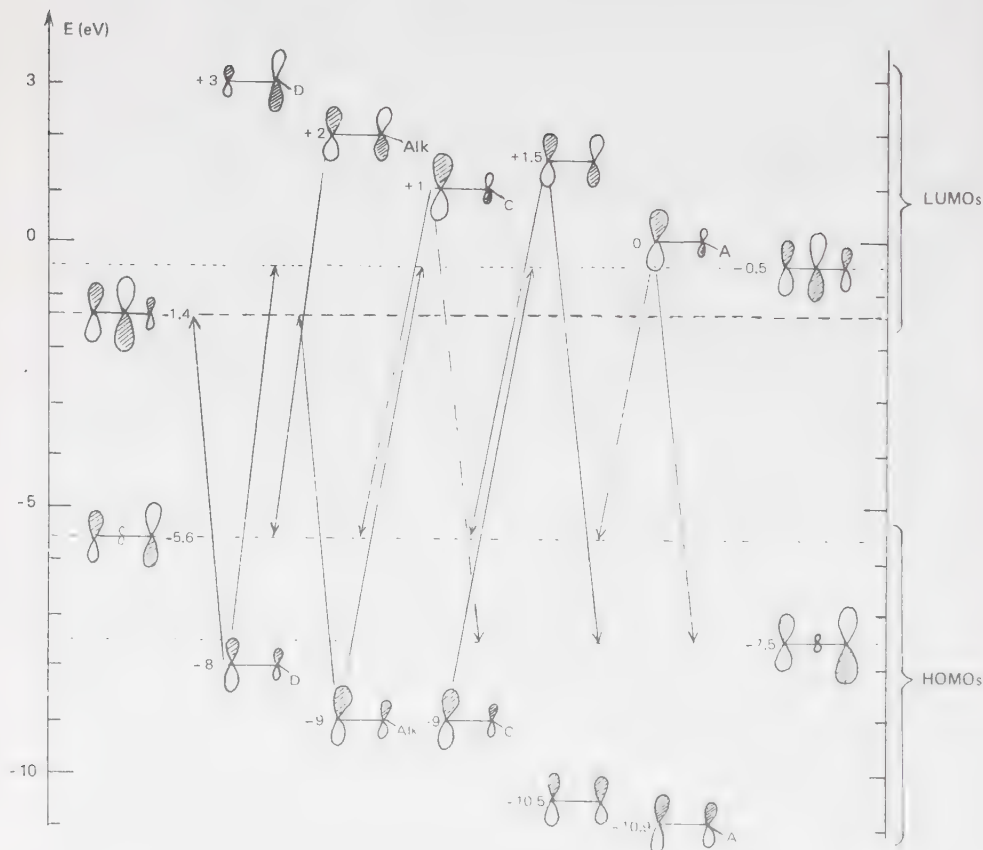
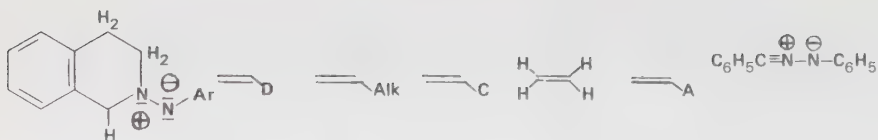


Abb. 4 Vergleich der Grenzorbitalenergien und der Orbitalkoeffizienten (schematisch) von 3,4-Dihydroisochinolin-N-arylimin und Diphenyl-nitrilimin mit denen verschieden substituierter Alkene (Liganden: D = Donor, Alk = Alkyl, C = konjugierte Gruppe, A = Acceptor)

Heterodipolarophile sind nach HOUKs Berechnungen mit elektronenarmen Dipolarophilen zu vergleichen, wobei das Heteroatom X (O, N) als in der Mehrfachbindung "eingebauter" Acceptorsubstituent angesehen werden kann (Abb. 5). Mit Ausnahme der Nitril-ylide ($\text{C}=\text{N}^+=\text{C}^-$) und der symmetrischen 1,3-Dipole führen alle Systeme den größten Orbitalkoeffizienten im HOMO am anionischen, im LUMO dagegen am neutralen Zentrum. Beide

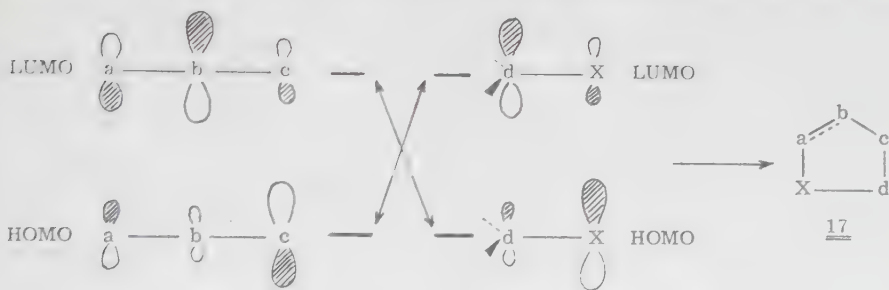


Abb. 5 Schematische Darstellung der Grenzorbital-Wechselwirkung von 1,3-Dipolen und Heterodipolarophilen: Regiospezifische Addition.

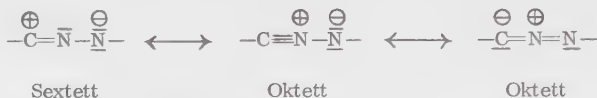
Wechselwirkungen führen zur Bildung der Struktur 17 (Abb. 5).

Diese Erklärung der eindeutigen Regioselektivität von Heterodipolarophilen bei 1,3-Dipolaren Cycloadditionen stellt eine hübsche Ergänzung des "Prinzip des maximalen Gewinns an σ -Bindungsenergie"⁹ dar.

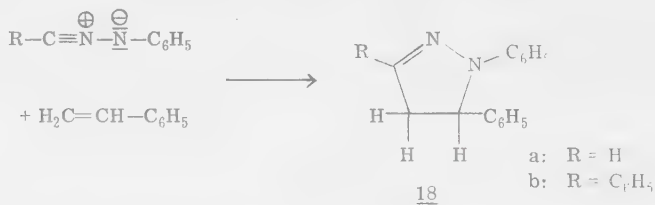
Neben den bisher diskutierten elektronischen Effekten spielen auch sterische Gesichtspunkte für die Reaktionsgeschwindigkeit der 1,3-Dipolaren Cycloaddition eine wesentliche Rolle. So beträgt z. B. die relative Geschwindigkeitskonstante k der Addition an Diphenyl-nitrilimin bei Acrylsäure-äthylester 4²⁶ bezogen auf Crotonester $k = 1,00$, bei Methacrylsäure-methylester hingegen 17⁴³. Bei einer Reihe anderer 1,3-Dipole wurden vergleichbare Daten gemessen. Der Nachweis des relativen Einflusses von sterischen und elektronischen Effekten durch Vergleich von Daten der MO-Störungstheorie und Dipolarophilen-Aktivitäten bietet ein fruchtbares Feld der Chemie der 1,3-Dipolaren Cycloaddition²⁴.

IV. Nitrilimine als 1,3-Dipole

Nitrilimine zählen zu den 1,3-Dipolen mit Doppelbindung und interner Oktettstabilisierung⁸ und zeichnen sich durch mesomere Stabilisierung des Elektronensextetts und der damit verbundenen Formalladung am Kohlenstoff über ein freies Elektronenpaar am zentralen Stickstoff aus:



Bei der Cycloaddition von Nitrilimininen scheinen die vorstehend beschriebenen Grenz-orbital-Verhältnisse die Orientierung zu bestimmen. Bei der Reaktion mit mono- und 1,1-disubstituierten Äthylenen dominiert die Bildung der 5-substituierten Pyrazoline ganz eindeutig. So vereinigen sich z. B. sowohl N-Phenyl-nitrilimin wie auch Diphenyl-nitrilimin mit Styrol ausschließlich zu den 5-Phenyl-pyrazolinen 18a bzw. 18b^{29, 26}. Die sterisch geringe Belastung des Nitrilimin-Kohlenstoffs beim Mono-Phenyl-nitrilimin scheint dabei keinen orientierungsbestimmenden Einfluß zu haben.

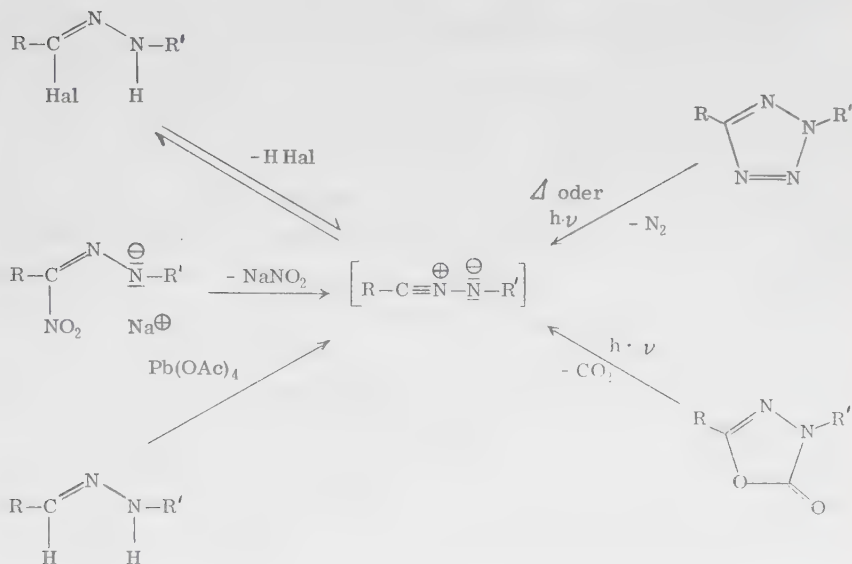


Ähnliche Befunde liefert auch die Addition mono-substituierter Acetylene. Die Orientierungsregeln gelten hier jedoch nicht mehr so streng: Unter den Additionsprodukten der Nitrilimine findet sich ein nicht unerheblicher Anteil von 4-substituierten Pyrazolen²⁵.

V. Synthesewege zu Nitrilimininen

Nieht man vom formalen Grundkörper, dem isodiazomethan²⁷, von dem auch bisher keine 1,3-Dipolaren Cycloadditionen bekannt sind²⁸, einmal ab, so sind sämtliche Nitrilimine nicht in Substanz bekannt; die hochreaktiven 1,3-Dipole müssen also stets "in situ" erzeugt und umgesetzt werden. Beim Fehlen geeigneter Reaktionspartner beobachtet man schon weitergehenden Umwandlungen^{29, 30} eine formale "Kopf-Schwanz"-Dimerisierung^{31, 32} zu 1,4-Dihydro-1,2,4,5-tetrazinen.

Recht einfach zugänglich sind Nitrilimine durch Dehydrohalogenierung von Hydrazid-halogeniden mittels tertiärer Basen^{32,33,38}. Hydrazid-halogenide erhält man normalerweise durch Umsetzung von Carbonsäure-hydraziden mit Phosphorpentachlorid^{33,34} oder Phosphoroxychlorid³² bzw. durch direkte Halogenierung von Aldehydhydrazonen.



Einen ähnlichen Weg zu Nitriliminen, vor allem den C-H und C-Alkyl-Vertretern, bietet die Eliminierung von Natriumnitrit aus den Natriumsalzen der α -Nitro-aldehyd-hydrazone³⁰.

2,5-Disubstituierte Tetrazole lassen sich zu Diaryl- bzw. C-Alkyl-N-aryl nitriliminen thermolysieren^{33,36,37}. Störend ist hier allerdings die hohe Reaktionstemperatur (160–220°).

Schon unter milden Bedingungen erfolgt die Photolyse von Tetrazolen und Oxadiazolinen³¹, jedoch kann sich hier eine eventuelle Photolabilität der Addate nachteilig auswirken.

Jüngst wurden Nitrilimine auch als Zwischenstufe bei der Oxidation von Aldehydhydrazonen mit Bleitetraacetat zu Carbonsäurehydraziden nachgewiesen und mit Acrylnitril als Dipolarophil abgefangen³⁹.

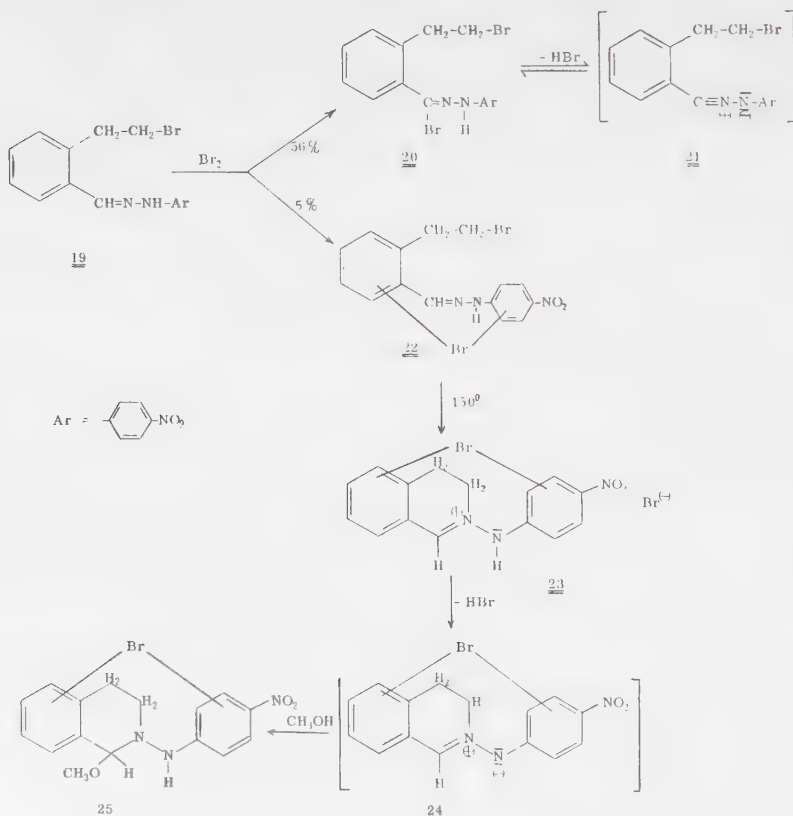
Für eine Reihe dieser Dipolgeneratoren wurde das Nitrilimin als gemeinsames Zwischenstadium in eleganter Weise durch Konkurrenzversuche nachgewiesen^{38,40}.

B. Vom C-[o-(β-Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin
zu Pyrazolo- und s-Triazolo [5, 1-a]-isochinolinen

I. [o-(β-Bromäthyl)]-benz-(p-nitrophenylhydrazid)-bromid

Als Vorstufe zur Bereitung des C-[o-(β-Bromäthylphenyl)]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimins (21) in situ diente uns das Hydrazidbromid 20, welches sich in der üblichen Weise durch Umsetzung des [o-(β-Bromäthyl)]-benz-aldehyd-p-nitrophenylhydrazons 19 mit elementarem Brom in Eisessig in 56proz. Ausbeute gewinnen ließ.

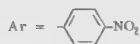
Als Nebenprodukt fanden sich noch etwa 5% einer isomeren Verbindung, bei der es sich um das in einem der beiden aromatischen Kerne bromierte Hydrazon 22 handelt. Das



Produkt reagierte im Gegensatz zum Hydrazidbromid 20 bei Raumtemp. nicht mit Silber-
ionen und ging bei 150° unter intramolekularer Alkylierung in das Isochinoliniumsalz 23
über. Die Deprotonierung von 23 mit Triäthylamin lieferte das Azomethinimin 24, wel-
ches als Methanoladdukt 25 (86%) abgefangen wurde.

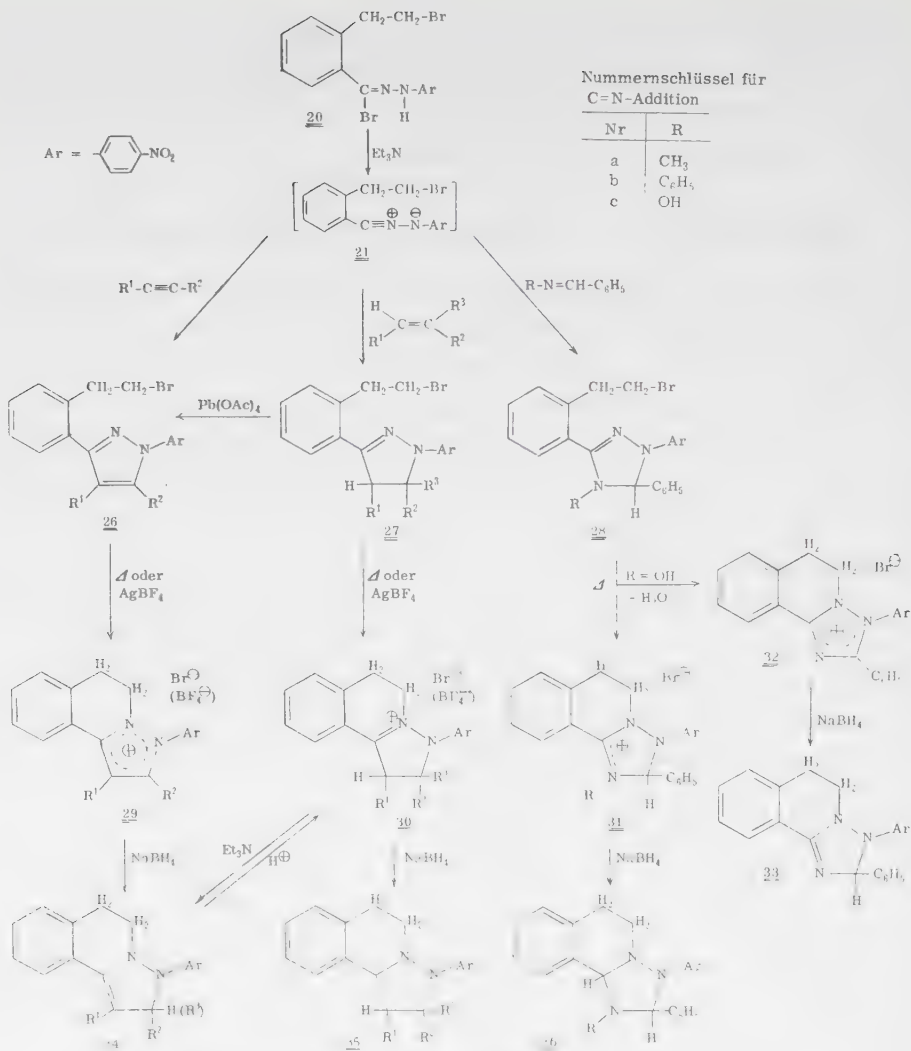
II. Cycloadditionen des C-[o-(β-Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimins

Das aus der Dehydrohalogenierung von [o-(β-Bromäthyl)]-benz-(p-nitrophenylhydrazid)-
bromid (20) hervorgehende Nitrilimin 21 wurde in situ mit verschiedenen Mehrfachbin-
dungssystemen (C=C, C≡C, C=N) umgesetzt. Die Pyrazol- bzw. s-Triazol-Derivate
26, 27 und 28 konnten thermisch durch längeres Kochen in Alkohol oder Acetonitril,
oder mittels Silber-tetrafluoroborat⁴¹ in Nitromethan bei Raumtemperatur durch intra-
molekulare Alkylierung zu Pyrazolo- bzw. s-Triazolo-isochinoliniumsalzen 29, 30 bzw.
31 cyclisiert werden. Durch Reduktion der Pyrazolo-isochinoliniumsalze 29 mit Natrium-
borhydrid gelangte man zu den Pyrazolinen 34, die auch aus 30 durch Deprotonierung zu-
gänglich waren. In ganz entsprechender Weise gingen aus der Umsetzung von 30 mit
Natriumborant die Pyrazolin-Abkömmlinge 35 hervor. Einen Weg von den monocycli-
schen Dihydro-Verbindungen 27 zu den entsprechenden Pyrazolen 26 bot die Dehydrie-
rung mit Blei-tetraacetat. Der Weg von den Triazolo-isochinoliniumsalzen 31 und 32
zu den Reduktionsprodukten 36 bzw. 33 bedarf wohl keines weiteren Kommentars.



Nummernschlüssel für
C=N-Addition

Nr.	R
a	CH ₃
b	C ₆ H ₅
c	OH



Nummernschlüssel* für Alken- und Alkin-Addition

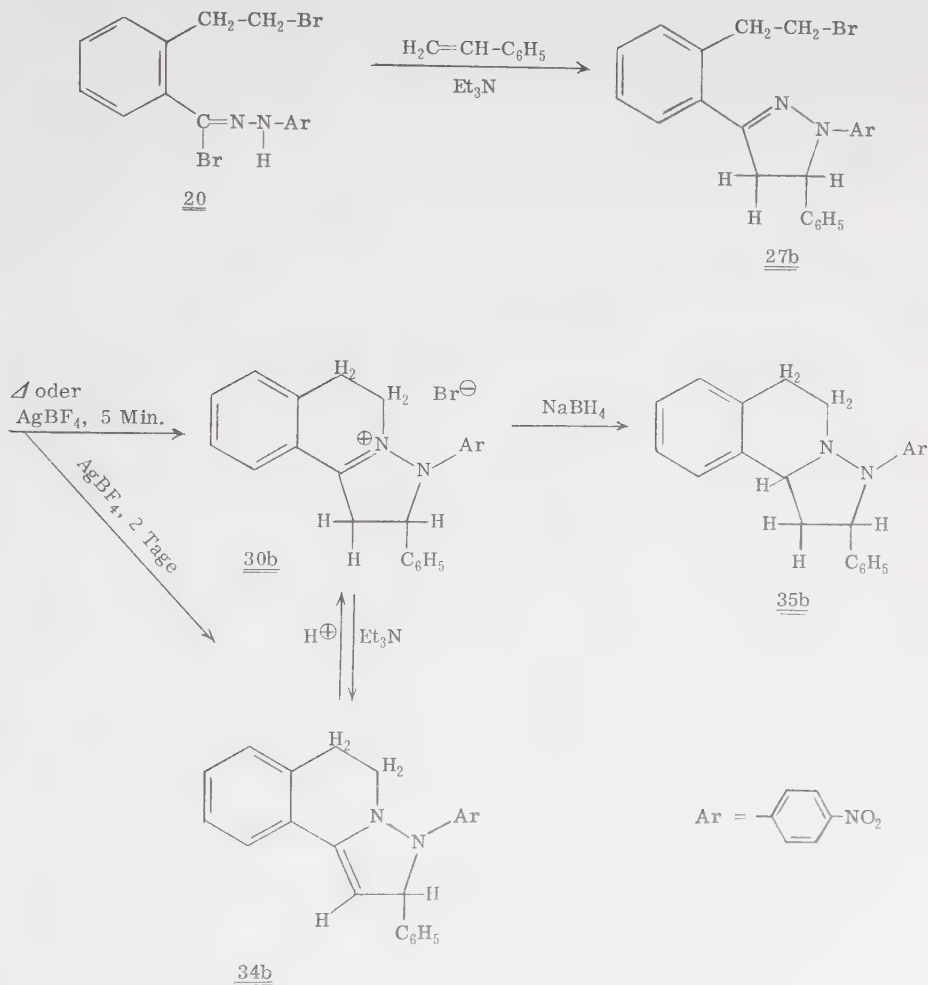
Nr.	R ¹	R ²	R ³	Nr.	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H	h	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	H
b	H	C ₆ H ₅	H	i	H	CO ₂ CH ₃	H
c	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	j	CO ₂ CH ₃	H	H
d	CN	H	C ₆ H ₅	k	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃
e	H	H	CN	l	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃ , H	
f	H	CH ₃	CN*	m	CO-N(C ₆ H ₅)-OC	H	
g	CN	H	CN*				

* in 34 sind diese Liganden durch H zu ersetzen

III. Reaktion mit Olefinen

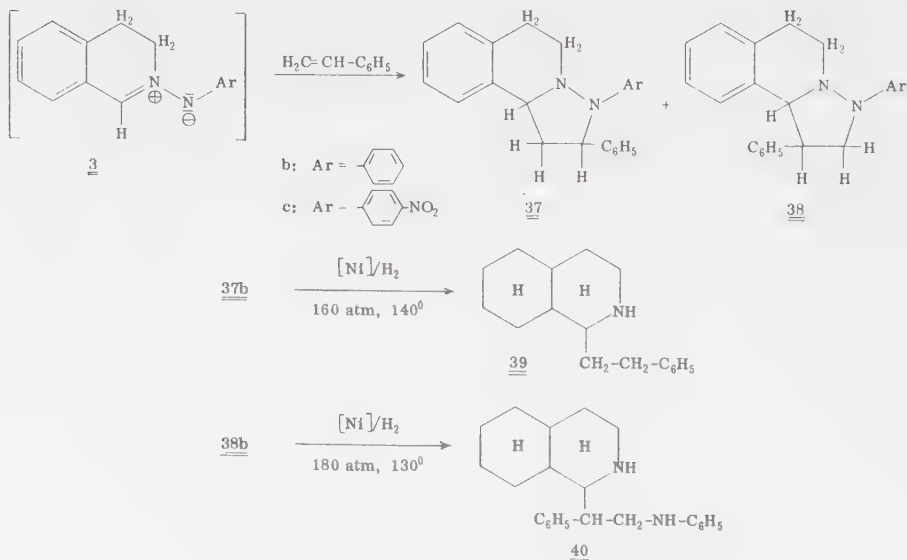
1. Phenylkonjugierte Alkene

Die Freisetzung des Nitrilimins 21 aus dem Hydrazidbromid 20 mit Triäthylamin in Gegenwart überschüssigen Styrols erbrachte bei Raumtemperatur 82% des Pyrazolins 27b. Die Cyclisierung zum Pyrazolino-isochinoliniumsalz 30b gelang auf beiden möglichen Wegen:



Die thermische, intramolekulare Alkylierung lieferte nach 18stündigem Kochen in Äthanol 76% an 30b. Dasselbe Produkt konnte zu 67% erhalten werden, wenn 27b in Nitromethan mit überschüssigem Silber-tetrafluoroborat 5 Minuten bei Raumtemp. gerührt und dann unter Zusatz von Natriumbromid aufgearbeitet wurde. Bei wesentlich längerer Reaktionszeit (2 Tage) gingen aus der Umsetzung von 27b mit Silber-tetrafluoroborat statt 30b 47% des Pyrazolino-isochinolins 34b hervor. Auch das Pyrazolino-isocholinium-bromid 30b ließ sich zu 34b deprotonieren: Nach 12stdg. Rühren von 30b mit Triäthylamin in Benzol betrug die Ausbeute 78%: die Reprotonierung ist S. 38, 39 beschrieben. Die Reduktion von 30b mit überschüssigem Natriumborhydrid lieferte schließlich 71% des 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-1, 2, 3, 5, 6, 10b-hexahydro-pyrazolo-[5, 1-a]isochinolins (35b).

Dieses Produkt sollte mit einem der beiden bekannten Addukte 37c und 38c von Styrol an das Azomethinin 3c übereinstimmen.



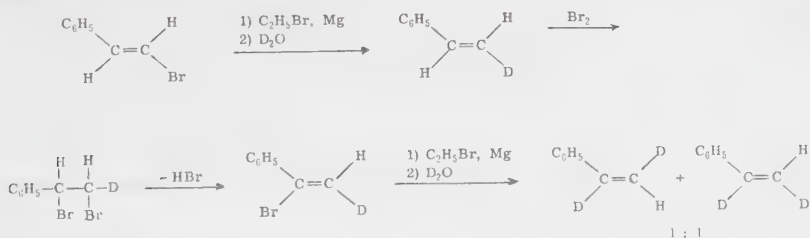
Die Struktur der Styroladdukte 37b und 38b des 3, 4-Dihydroisocholin-N-phenylimins (3b) war von LAUR auf chemischem Wege bewiesen worden¹¹. Druckhydrierung von 37b mit RANEY-Nickel lieferte in 92proz. Ausbeute die Phenyläthylverbindung 39, während unter gleichen Bedingungen aus 38b das Diamin 40 entstand. Beide Abbauprodukte konnten

in weiteren Reaktionsschritten in synthetisch zugängliche Isochinolin-Abkömmlinge übergeführt werden.

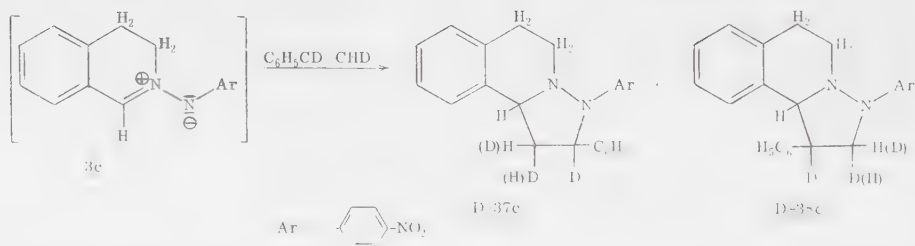
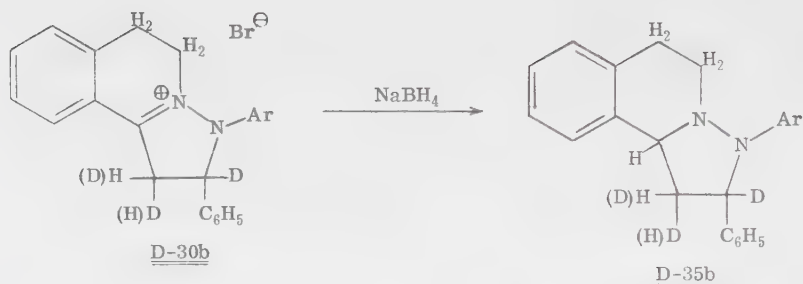
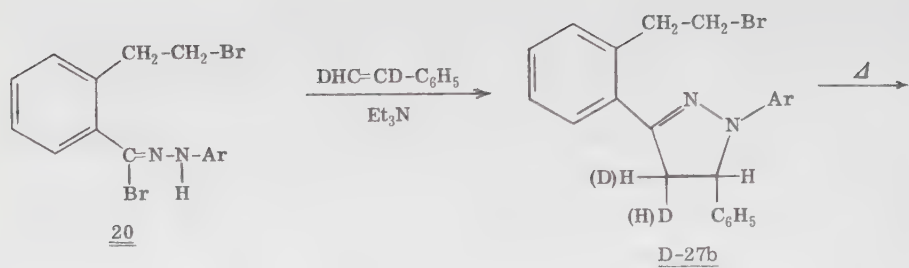
Aus Analogiegründen wird angenommen, daß bei den Styrol-Addukten 37c und 38c des Dihydroisochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imins 3c wiederum verschiedene Orientierung vorliegt. Jedoch konnte weder Übereinstimmung der IR-Spektren von 37c bzw. 38c mit 35b gefunden werden, noch waren die Kernresonanzspektren identisch. Deren Deutung war wegen der komplizierten Kopplungsmuster und des möglichen Vorliegens von Diastereomeren-Gemischen, insbesondere bei 35b, zunächst nicht möglich.

Um dennoch näheren Aufschluß über die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten und damit die Struktur der Verbindungen zu erhalten, wurde in Stellung 1 und 2 von 35b und 37c jeweils ein Wasserstoff durch Deuterium ersetzt.

Das für die Umsetzung benötigte α , β -Dideutero-styrol war auf folgendem Wege zugänglich: trans- β -Bromstyrol wurde in die Grignard-Verbindung überführt und mit Deuteriumoxid zu trans- β -Deutero-styrol hydrolysiert⁴². Addition von Brom lieferte erythro-(1, 2-Dibromäthyl-2-deutero)-benzol⁴³. Durch Bromwasserstoff-Abspaltung mit äthanolischer Kalilauge gelangte man zu trans- α -Brom- β -deutero-styrol^{44,45}, das nach erneuter Umsetzung zur Grignard-Verbindung mit Deuteriumoxid hydrolysiert wurde. Allerdings erfolgte dabei völlige Isomerisierung zu etwa gleichen Teilen der cis- und trans-Verbindung.



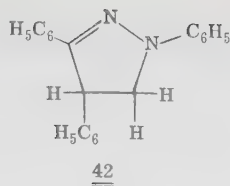
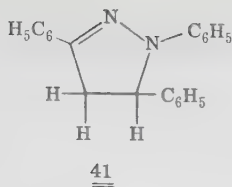
Das so erhaltene Dideutero-styrol wurde dann mit 20 und 3c umgesetzt; D-27b wurde thermisch cyclisiert und mit Natriumborarat zu D-35b reduziert.



Wie D-27b stimmten auch D-30b, D-35b und D-37c mit den undeuterten Verbindungen naturgemäß in Schmelzpunkt und Löslichkeit überein.

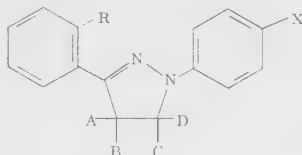
Das dem Addukt 38c mit inverser Orientierung entsprechende D-38c konnte allerdings, wohl wegen der geringen eingesetzten Mengen, nicht isoliert werden.

Bereits ein NMR-Vergleich der Pyrazoline 27b und D-27b mit den von SUSTMANN²⁰ vermessenen Verbindungen 1, 3, 5-Triphenyl- Δ^2 -pyrazolin (41) und 1, 3, 4-Triphenyl- Δ^2 -pyrazolin (42) lieferte gute Hinweise auf die Orientierung der Styrol Komponente in 27b (Tabelle 1). Deutlich tritt die Ähnlichkeit der Kopplungskonstanten J und der je weilen Differenzen $\Delta\tau$ der chemischen Verschiebungen benachbarter Ringprotonen (H^a , H^b) mit den Pyrazolinen 27b und 41 zutage. Die Integrale der Signale für A und B



bei D-27b entsprechen jeweils nur dem halben Wert eines Protons, was durch das Vorliegen zweier isomerer deuterierter Verbindungen erklärt wird. Dies ist verständlich, da für die Addition an 20 ein 1:1-Gemisch von cis- und trans- α,β -Dideutero-styrol verwendet wurde (s. S. 19).

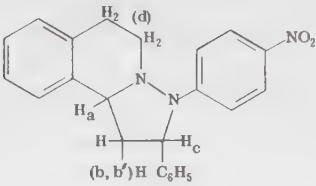
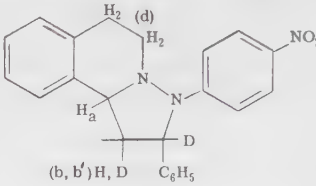
Tabelle 1: Kernresonanzdaten⁴⁶ einiger Triaryl- Δ^2 -pyrazoline



Nr.	R	X	A	B	C	D	J	$\Delta\tau$
<u>27b</u>	C ₂ H ₄ Br	NO ₂	H q 5.91	H q 6.66	C ₆ H ₅	H q 4.53	J _{AB} = 18; J _{AD} = 11,5 J _{BD} = 6	$\Delta\tau(\text{AB}) = -0.75$ $\Delta\tau(\text{AD}) = 1.38$ $\Delta\tau(\text{BD}) = 2.13$
<u>D-27b</u>	C ₂ H ₄ Br	NO ₂	D, H s 5.96	D, H s 6.68	C ₆ H ₅	D		$\Delta\tau(\text{AB}) = -0.72$
<u>41</u> ²⁶	H	H	H q 6.94	H q 6.25	H q 4.81	C ₆ H ₅	J _{AB} = -16,2 J _{AC} = 7.7; J _{BC} = 12.1	$\Delta\tau(\text{AB}) = 0.69$ $\Delta\tau(\text{AC}) = 2.13$ $\Delta\tau(\text{BC}) = 1.44$
<u>42</u> ²⁶	H	H	H q 5.48	C ₆ H ₅	H q 6.25	H q 5.98	J _{AC} = 6; J _{BC} = 9.9 J _{CD} = -9.9	$\Delta\tau(\text{AC}) = -0.77$ $\Delta\tau(\text{AD}) = -0.50$ $\Delta\tau(\text{CD}) = -0.27$

In der folgenden Tabelle 2 sind die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten von 35b und D-35b, soweit sie erkennbar waren, einander gegenübergestellt.

Tabelle 2: Kernresonanzdaten⁴⁶ der Pyrazolidino-isochinoline 35b und D-35b.

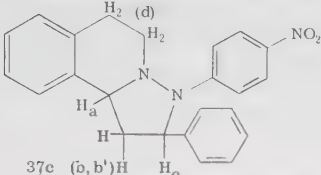
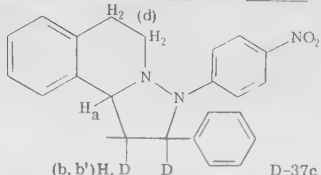
							
	τ	Integr.	J		τ	Integr.	J
Ha	5.51 d	1 H	12	Ha	5.51 d	1 H	12
	5.62 d		5.5		5.62 d		5.5
Hb	7.57 m	1 H	?	Hb	7.57 d	0.5 H	12.5
Hb'	6.95 ?	1 H	?	Hb'	6.95 ?		?
Hc	5.10 q	1 H	10/8			4.5 H	
Hd	6.75 m	4 H	?	Hd	6.75 m		?

Durch die Einführung der beiden Deuteriumatome wurde das Kernresonanzspektrum von D-35b etwas vereinfacht. Der Wegfall des Signal bei τ 5.10 in der deuterierten Verbindung ermöglicht hier eine eindeutige Zuordnung. Das Integrationsverhältnis von H_a und H_b bzw. H_b erlaubt auch eine vorläufige Festlegung. Eindeutig wird diese durch Entkopplungsversuche: Wird das H_b -Signal von D-35b durch Einstrahlen einer Frequenz von 2643 Hz (12 V) bzw. 2656 Hz (18 V) spin-entkoppelt, so tritt im Bereich τ 5.5 - 5.6 jeweils ein Dublett und ein Singulett auf; dies zeigt, daß es sich bei den H_a -Signalen der deuterierten Verbindung um solche zweier Isomerer handeln muß. Entkoppelt man umgekehrt das Signal von H_a durch Einstrahlen von 2763 Hz (23 V), so wird das Dublett bei τ 7.57 zum Singulett. Auch bei τ 6.95 treten Veränderungen auf, die auf ein Singulett deuten, jedoch läßt sich außer dieser Tatsache wegen der Vielzahl der Signale im fraglichen Bereich wenig erkennen.

Trotz der komplizierten und nicht völlig auflösbaren NMR-Spektren von 35b und D-35b kann den Verbindungen die postulierte Struktur zugeschrieben und eine umgekehrte Additionsrichtung eindeutig ausgeschlossen werden. Anzunehmen ist jedoch das Vorliegen mehrerer Stereoisomerer.

Etwas einfacher lassen sich die Kernresonanzspektren der Styroladdukte 37c und D-37c des Dihydroisochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imins 3c deuten. Tabelle 3 enthält die entsprechenden chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten.

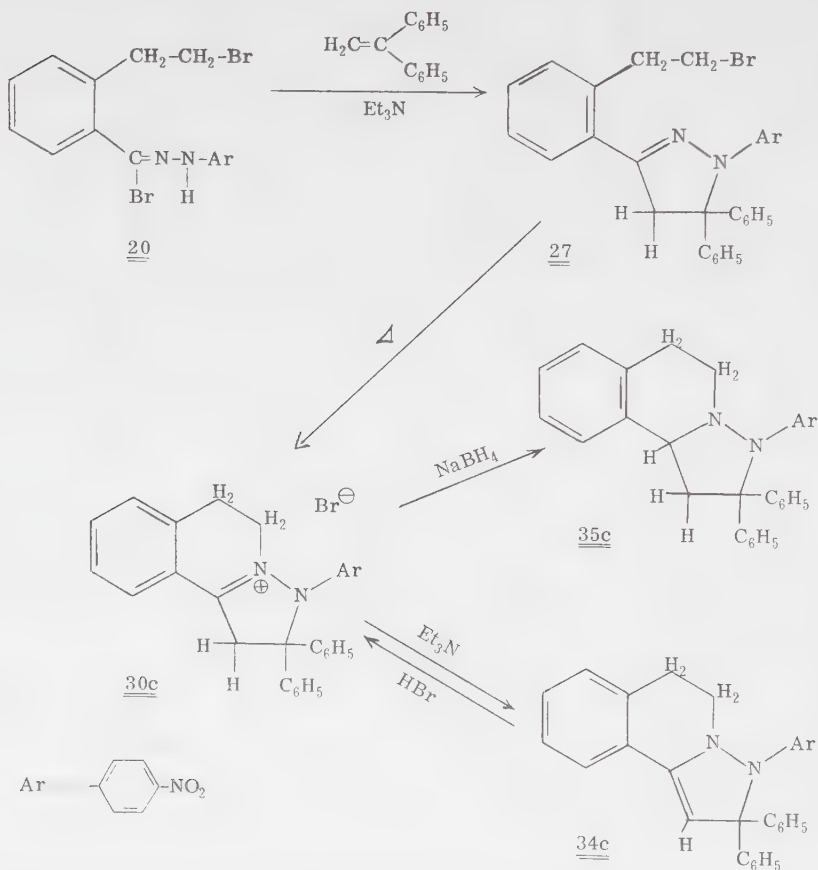
Tabelle 3: Kernresonanzdaten ⁴⁶ der Pyrazolidino-isochinoline 37c und D-37c.

							
	τ	Integr.	J		τ	Integr.	J
H _a	5.25 q	1 H	12.5/6	H _a	5.26 q	1 H	12.5/6
H _b	7.62 m	2 H	?	H _b	7.62 d	0.5 H	6
H _{b'}	7.10 m		?	H _{b'}	7.10 d	0.5 H	12.5
H _c	4.77 q	1 H	8.5/1.5	H _c	-		
H _d	6.5-7.5 m	4 H	?	H _d	6.5-7.5 m	4 H	?

Durch Entkoppeln der Signale von D-37c konnten zwei Tatsachen festgestellt werden: Wurde das H_a-Signal mit 2783 Hz (10 V) entkoppelt, so erschienen die Signale bei τ 7.10 und bei τ 7.62 als Singulets. Dies ermöglichte es, die chemischen Verschiebungen von H_b und H_{b'} zuzuordnen. Entkoppelte man aber das H_b-Signal mit 2643 Hz (9 V), so blieb das Dublett von H_{b'} unverändert, das Doppeldublett von H_a jedoch verwandelte sich in ein Singulett. Entsprechend hatte eine H_{b'}-Entkopplung mit 2688 Hz (19 V) keinen Einfluß auf das Signal von H_b, während das H_a-Signal wiederum als Dublett und Singulett auftrat. Daraus läßt sich recht gut das Vorhandensein lediglich zweier Isomere ableiten, nämlich der cis- und der trans-Deutero-Verbindung.

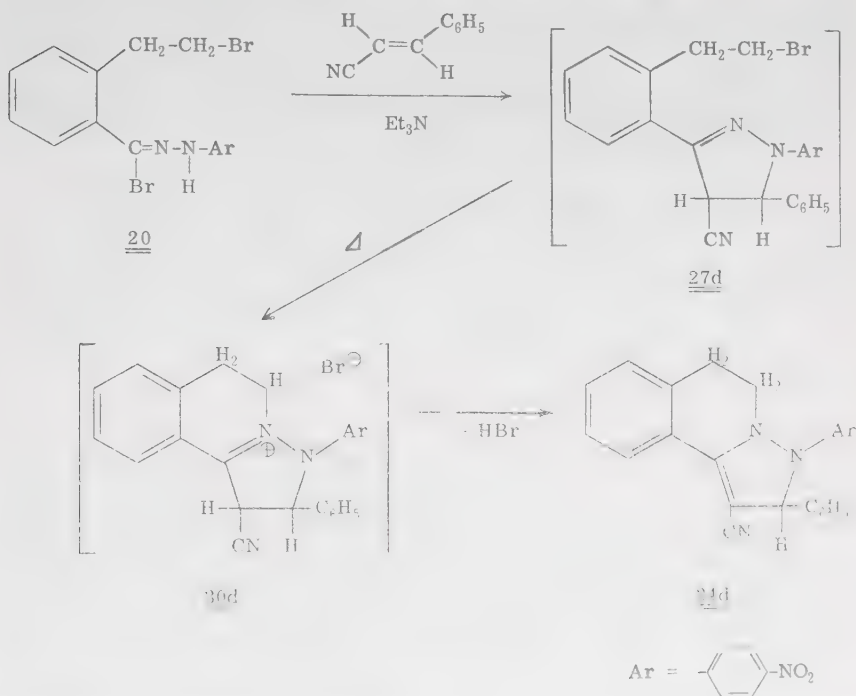
Die Befunde der Kernresonanzspektroskopie stimmen also in befriedigender Weise mit den Erwartungen und der chemischen Strukturanalyse des vorstehend beschriebenen (S. 18) Analogfalles überein. Die Unterschiede zwischen den 2-Phenyl-pyrazolidino-isochinolininen 35b und 37c dürften lediglich auf die Tatsache zurückgehen, daß ersteres als Gemisch von insgesamt vier Stereoisomeren (zwei Asymmetriezentren) vorliegt. Unter Bildung eines einzigen Addukts erfolgte auch die Umsetzung von 20 mit 1,1-Di-phenyläthylen. Die Addition des Olefins gelang bei 70° in Benzol und lieferte 87% des Pyrazolins 27c. Thermische Cyclisierung in siedendem Acetonitril führte zum Pyrazolino-

isocholinium-bromid 30c (76%) und Reduktion mit Natriumborhydrid ergab in 81proz. Ausbeute das 2,2-Diphenyl-pyrazolidino-isochinolin 35c, das mit dem Addukt aus Azomethinimin 3c und 1,1-Diphenyl-äthylen⁷ in Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch war.



Die Strukturermittlung von 35c auf NMR-spektroskopischem Wege war wegen der Schwerlöslichkeit der Verbindung in geeigneten Lösungsmitteln problematisch. Als geeignetes Verfahren erwies sich die reversible Deprotonierung des Pyrazolino-isocholiniumsalzes 30c, die teilweise bereits beim Kochen in Alkohol, vollständig (96%) aber mit Triäthylamin in Benzol erfolgte. Die Tatsache der Reaktion als solcher, sowie ein Singulett-signal für das Proton an C-1 (τ 4.25) der deprotonierten Verbindung 34c zeigen, daß sich die beiden Phenylreste in Position 2 befinden.

Weniger ergiebig verlief die Umsetzung des Hydrazidbromids 20 mit trans-Zimtsäure-nitril. Nachdem das ölige Reaktionsprodukt längere Zeit in Acetonitril gekocht worden war, konnten 2.5% des cyclisierten und deprotonierten Addukts 34d isoliert werden.



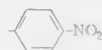
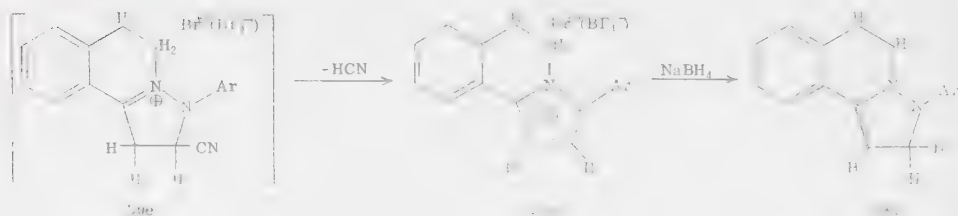
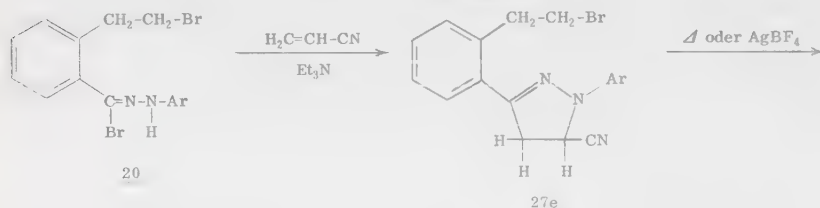
Als Hinweis für die angegebene Struktur mag einmal die Tatsache dienen, daß 1-Cyano-pyranolino-isochinolinium-salze des Typs 30d nur deprotoniert werden, während die isomeren 2-Nitril-Abkömmlinge beim Erhitzen leicht Cyano-wasserstoff verlieren (vgl. S. 26 ff.).

Zum anderen liegt die Nitril-Absorption bei 2188/cm recht typisch von 2-Nitril-pyranonitrile typisch. E. C. TAYLOR und A. McILLOP geben die Absorption der Nitrilfunktion von Enamino-nitrilen mit 2165-2190/cm an⁴⁷.

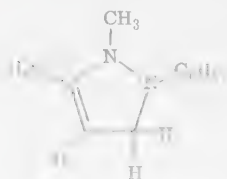
Aussagen, inwieweit sich 34d vom Hauptprodukt der Reaktion ableitet, können aufgrund der geringen Ausbeute natürlich nicht gemacht werden.

2. α, β -ungesättigte Nitrile und -Carbonylverbindungen

Das Addukt 27e des Nitrilimins 21 mit Acrylnitril, das schon bei Raumtemperatur zu 65% erhalten wurde, spaltet bei mehrtägigem Kochen in Äthanol oder Acetonitril unter Cyclisierung Blausäure ab. Das quantitativ gebildete 5,6-Dihydro-pyrazolo-isochinolinium-bromid 29a ist identisch mit dem auf S. 36 beschriebenen cyclisierten Acetylen-addukt. Der Ringschluß von 27e mit Hilfe von Silber-tetrafluoroborat bei Raumtemp. erbrachte 39% des Eliminierungsprodukts BF₄-29a.



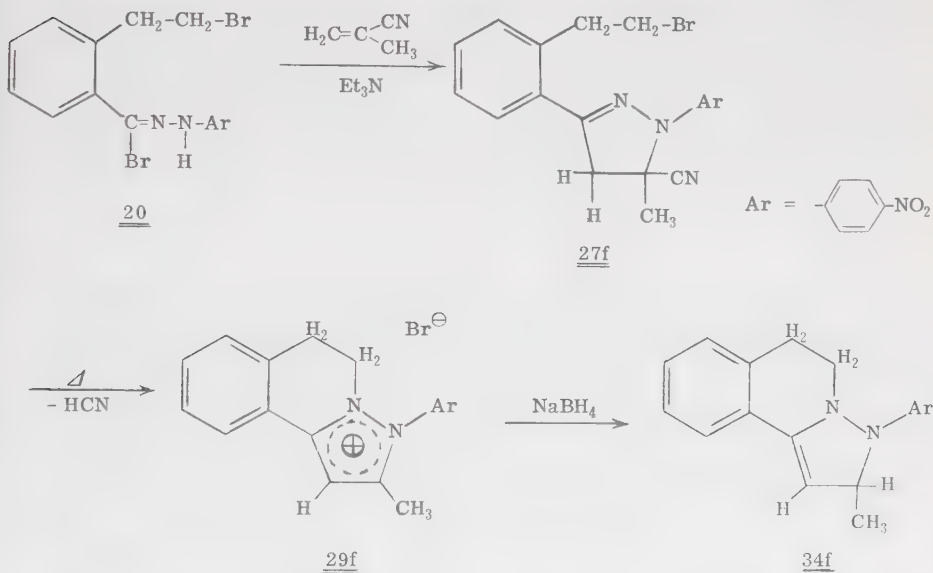
Die Reduktion des Pyrazolo-isochinolinium-salzes 29a mit Natriumborhydrid lieferte ein Salz des 4,5,6,7-Tetrahydro-pyrazolo-isochinolins 30a. Die Lage der Doppelbindung in dieser Substanz wird durch das Protonen-resonanz-Spektrum bestätigt: das für die beiden Methylenprotonen in Stellung 7 ein Dublett bei $\tau 4,53$ und für das 4-Proton ein Triplet bei $\tau 4,53$ zeigt; die Kopplungskonstante beträgt 2,3 Hz.



Diese Werte stimmen sehr gut mit denen des 2-Methyl-1,3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolins überein, das von JACQUIER et al. ⁴⁸ vermessen wurde. Das 4-ständige Proton absorbiert hier bei $\tau 4,77$ gleichfalls als Triplet. Die Signale der Protonen in Stellung 4 finden sich bei $\tau 5,54$ als Dublett; die Kopplungskonstante beträgt 2,2 Hz.

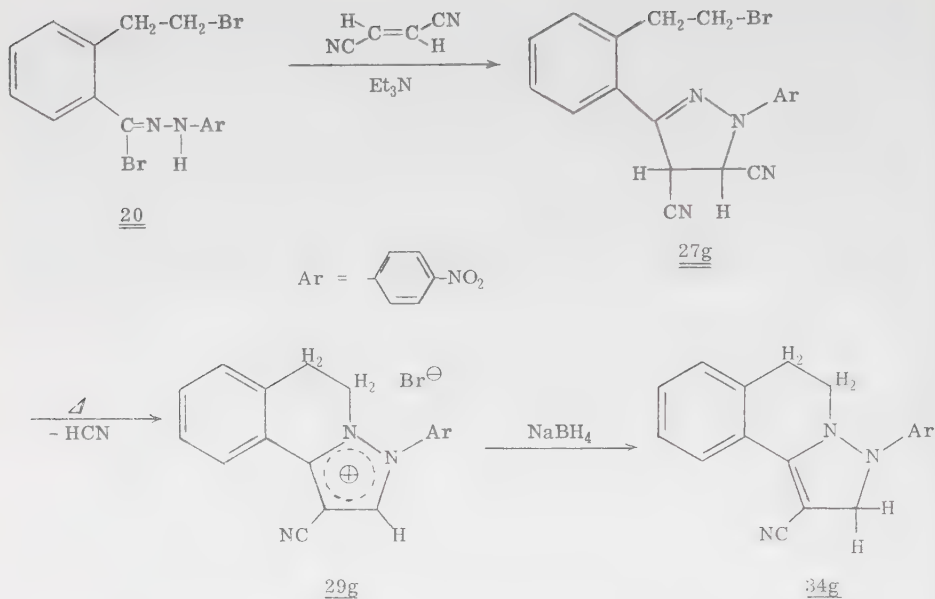
Ein NMR-Spektrum des Addukts 27e war wegen der Unlöslichkeit der Verbindung in geeigneten Lösungsmitteln nicht zugänglich. Näheren Aufschluß über die Orientierung geben die Reaktionen der nachstehend beschriebenen Verbindungen.

Mit Methacrylnitril verband sich das Nitrilimin 21 in 73proz. Ausbeute zum Pyrazolin 27f, das nach 20stdg. Kochen in Acetonitril unter Eliminierung von Cyanwasserstoff 90% des Pyrazolo-isochinolinium-bromids 29f lieferte. Dessen Reduktion erbrachte 86% 2-Methyl-3-(p-nitrophenyl)-2, 3, 5, 6-tetrahydro-pyrazolo[5, 1-a]isochinolin (34f).



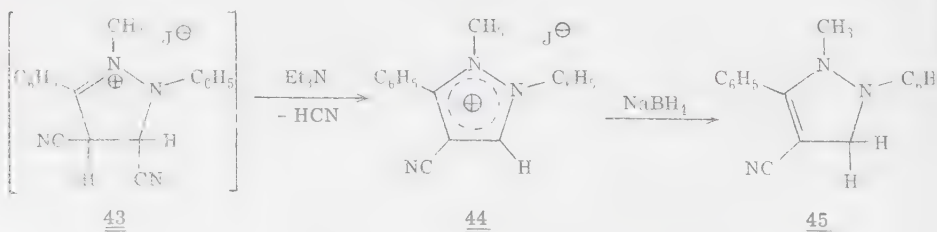
Die Struktur der Verbindung 34f konnte NMR-spektroskopisch gesichert werden. Das 1-Proton absorbiert als Dublett bei τ 4.60 und koppelt mit dem Wasserstoffatom in Stellung 2 ($J = 2.5$ Hz), dessen doppelt aufgespaltenes Quartett bei τ 5.32 eine weitere Kopplung mit der 2-Methylgruppe zeigt ($J = 5.5$ Hz), die als Dublett bei τ 8.50 erscheint.

Fumarsäure-dinitril konnte an das Nitrilimin 21 mit 83proz. Ausbeute addiert werden. Das Pyrazolin 27g lieferte nach 24stdg. Kochen in Acetonitril unter Eliminierung von HCN 51% des Pyrazolo-isochinolinium-salzes 29g, das mit Natriumborarat zu 87% zum 1-Cyano-2, 3, 5, 6-tetrahydro-pyrazolo[5, 1-a]isochinolin (34g) hydriert wurde. Das NMR-Spektrum zeigt für die Methylen-Gruppierung ein Singulett bei 5.18 τ .



Die Nitrilfunktion absorbiert bei 2199/cm, also wie beim 2-Phenyl-analogen 34d ziemlich langwellig, was auch hier die konjugierte Enamino-nitril-Struktur belegt.

Einen ähnlichen Reaktionsablauf beobachtete jüngst O. WUNDERLICH⁴⁹: Das als Zwischenstufe auftretende Dicyano-pyrazolinium-jodid 43 spaltet mit Triäthylamin HCN zum 4-Cyano-pyrazolium-jodid 44 ab.

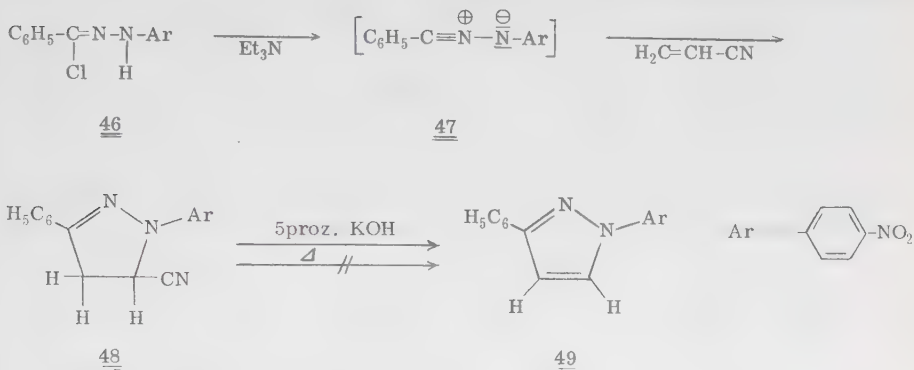


Dessens Reduktion lieferte 2-Methyl-1,3-diphenyl-4-cyano-1H-pyrazol (45). Das NMR-Spektrum zeigte für die Methylen-Protonen ein Singulett bei τ 5.29. Die Nitrilfunktion absorbierte bei 2220/cm.

Bei der Cyclisierung des Methacrylnitril - wie auch des Fumarsäure-dinitril-Addukts (1) (s. S. 17) erfolgte die Deprotonierung in Stellung 1 und die Cyanid-Abspaltung aus

Position 2. Eine Beantwortung der Frage, ob die Cyanwasserstoff-Eliminierung vor oder nach der Cyclisierung erfolgt, mag das folgende Experiment bieten.

Setzte man Benz-(p-nitrophenylhydrazid)-chlorid (46)⁵⁰ mit Triäthylamin in Gegenwart von Acrylnitril in siedendem Benzol um, so erhielt man 83% 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-5-cyano- Δ^2 -pyrazolin (48)³⁹ als Addukt des C-Phenyl-N-(p-nitrophenyl)-nitrilims (47).

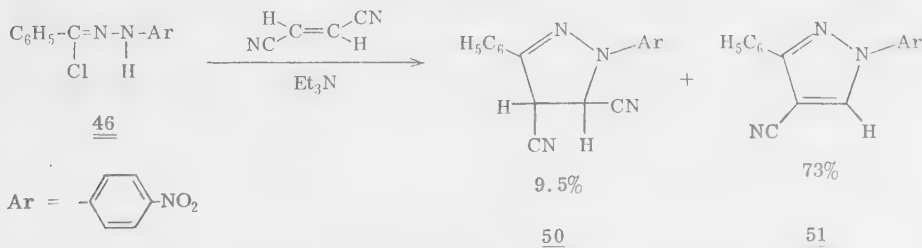


Eine HCN-Abspaltung aus 48 gelingt unter den bei 27e, 27f und 27g hinreichenden Reaktionsbedingungen nicht; selbst nach 4tägigem Kochen in Äthanol wurden 98% des Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Die HCN-Eliminierung zum 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenylpyrazol (49) erfolgte erst nach 24stdg. Kochen in 5proz. methanolischer Kalilauge zu 70%.

Die β -Eliminierung von Blausäure zu 29a, 29f und 29g dürfte demnach ohne Base nicht auf der Stufe der "Primäraddukte" 27e, 27f bzw. 27g erfolgen, sondern erst nach der Cyclisierung zu den entsprechenden Pyrazolo-isochininium-salzen.

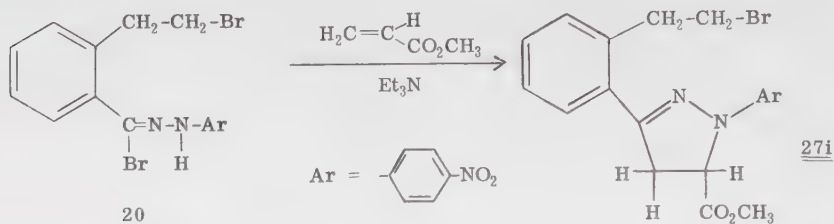
Aus der Umsetzung von 46 mit Fumarsäure-dinitril/Triäthylamin, analog der Reaktion mit Acrylnitril (s. o.) gingen neben 9.5% 50 bereits 73% des Eliminierungsproduktes 51 hervor.

Hier reicht also schon Triäthylamin aus, um die Abspaltung des durch die Nitrilfunktion

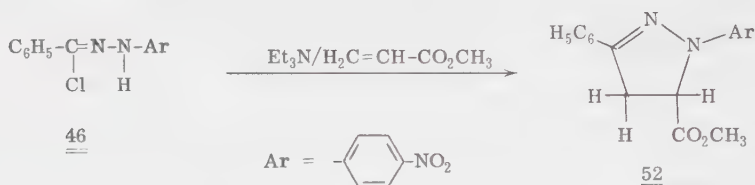


am C-4 acidifizierte Protonen zu ermöglichen, und damit die HCN-Eliminierung einzuleiten.

Acrylsäure-methylester reagierte mit [o-(β-Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin (21) in 92proz. Ausbeute zum Pyrazolin-5-carbonester 27i.

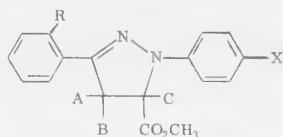


Ebenso war auch bei der Addition von Methylacrylat an C-Phenyl-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin außer 52 kein zweites Isomeres zu isolieren.



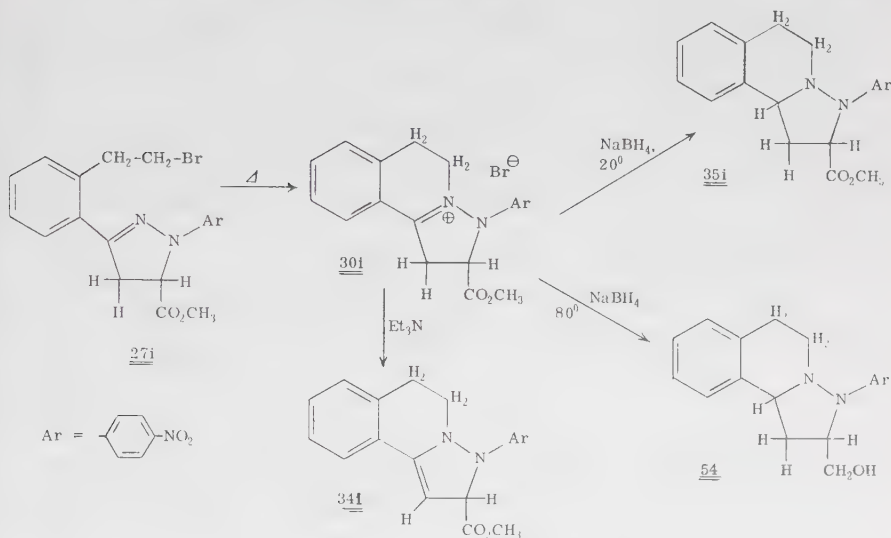
Interessant ist ein NMR-Vergleich der beiden Addukte 27i und 52 mit 1,3-Diphenyl-5-methoxycarbonyl-Δ²-pyrazolin (53) dessen Spektrum berechnet wurde²⁶. Obwohl die chemischen Verschiebungen etwas unterschiedlich erscheinen, sind Differenzen Δτ bei benachbarten Protonen sowie die Kopplungskonstanten von gleicher Größenordnung (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kernresonanzdaten⁴⁶ einiger 1,3-Diaryl-5-methoxycarbonyl-Δ²-pyrazoline.



Formel Nr.	R	X	A	B	C	J _{AB}	J _{AC}	J _{BC}	Δτ _{AB}	Δτ _{AC}	Δτ _{BC}	τCO ₂ CH ₃
<u>27i</u>	C ₆ H ₄ Br	NO ₂	H m 6.31	H m 6.19	H m 5.03	?	11	7	0.12	1.28	1.16	6.19 (?)
<u>52</u>	H	NO ₂	H m 6.39	H m 6.18	H q 5.04	?	11	7	0.21	1.35	1.14	6.24 s
53 ²⁶	H	H	H q 6.79	H q 6.61	H q 5.37	-17.1	11.1	8.2	0.18	1.42	1.24	6.58 s

Die Cyclisierung des Acrylester-Addukts 27i gelang durch 18stdg. Kochen in Acetonitril mit 78% Ausbeute. Bei der Reduktion von 30i mit Natriumborhydrid wurden, je nach den Versuchsbedingungen, zwei verschiedene Produkte erhalten:



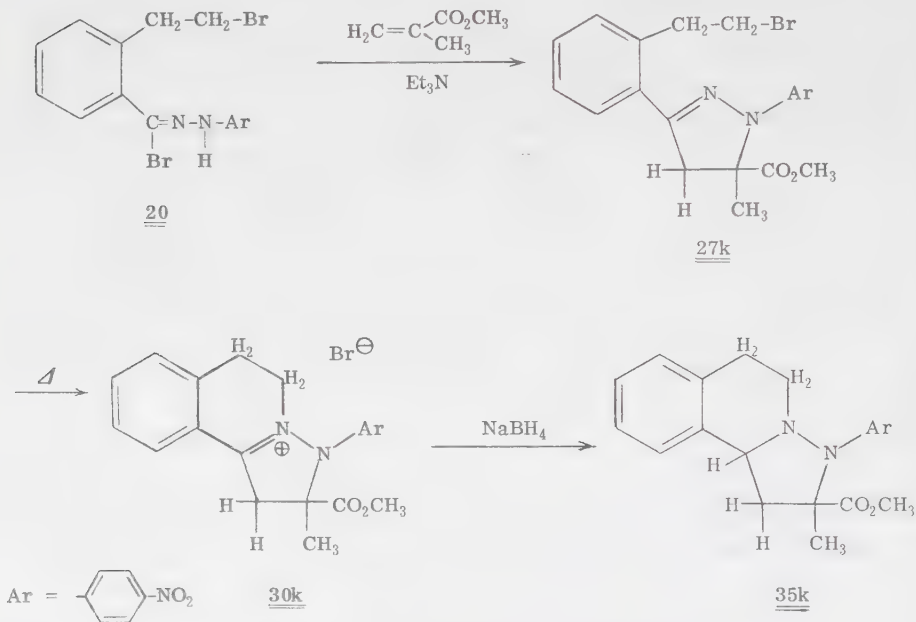
Nach 15stdg. Reaktion bei Raumtemperatur in äthanolischer Lösung konnten 78% des erwarteten 2-Methoxycarbonyl-pyrazolidino-isochinolins 35i isoliert werden. Wurde die Reaktionsmischung jedoch auf dem Dampfbad erhitzt, so erhielt man überraschenderweise in 63proz. Ausbeute das 2-Hydroxymethyl-Derivat 54.

Die Deutung der Kernresonanzspektren der Verbindungen 35i und 54 war wegen der einander überschneidenden Kopplungsmuster und des Auftretens von Stereoisomeren nicht möglich. Letzteres dürfte auch der Grund dafür sein, daß 35i und 54 nicht mit den Addukten des Dihydro-isoquinolin-N-(p-nitrophenyl)-imins 3c und Acrylsäure-methylester bzw. Allylalkohol ⁷ identisch sind.

Die strukturelle Klärung war jedoch nach Deprotonierung von 30i mit Triäthylamin möglich. Das Produkt 34i war zwar nicht kristallin, sondern nur als Harz isolierbar, da es beim Erwärmen mit Alkoholen spontane Zersetzung erleidet; eine C=O Absorption von $1756/\text{cm}$ (vgl. S. 42) und das NMR-Spektrum charakterisieren die Verbindung jedoch hinreichend. Die Kernresonanz-Signale ⁴⁶ der beiden Protonen in Stellung 1 und 2 er-

scheinen als Dubletts bei τ 4.53 und 4.86; $J = 2.5$ Hz. Die Estermethyl-Gruppe (3 H) absorbiert bei τ 6.16 als Singulett.

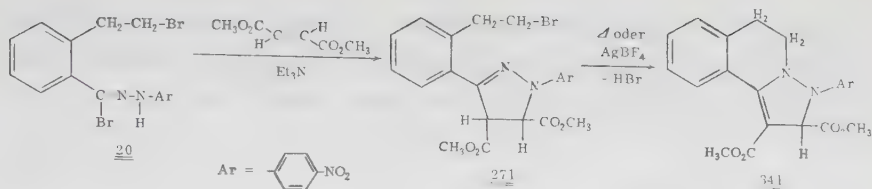
Das Addukt 27k des Methacrylsäure-methylesters an das Nitrilimin 21 zeigt die gleiche Orientierung wie das des Acrylesters. Die Addition gelingt bereits bei Raumtemperatur in Benzol mit 67% Ausbeute; anschließende Cyclisierung durch Kochen in Acetonitril brachte 70% 30k und die Reduktion mit Natriumboranat 61% des Pyrazolidino-isochinolins 35k.



Beweisend für die Struktur als 2-Methyl-2-methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-pyrazolidino-isochinolin 35k war das Kernresonanzspektrum⁴⁶.

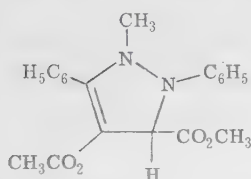
Das 10b-Proton absorbiert bei τ 5.42 als Doppeldublett mit Kopplungskonstanten von 10.5 und 6.5 Hz. Diese Aufspaltung ist nur bei zwei benachbarten Protonen mit verschiedener chemischer Verschiebung möglich. Die Estermethylgruppe erscheint als Singulett bei τ 6.25. Die Signale der Protonen in Stellung 1, 5 und 6 überlagern sich so ungünstig, daß hier keine Auflösung der Kopplungsmuster möglich war.

Fumarsäure-dimethylester reagiert in siedendem Benzol/Triäthylamin mit 20. Das Primäraddukt 27l (82%) geht jedoch bei der Cyclisierung unter Deprotonierung in 1,2-Bis-methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin



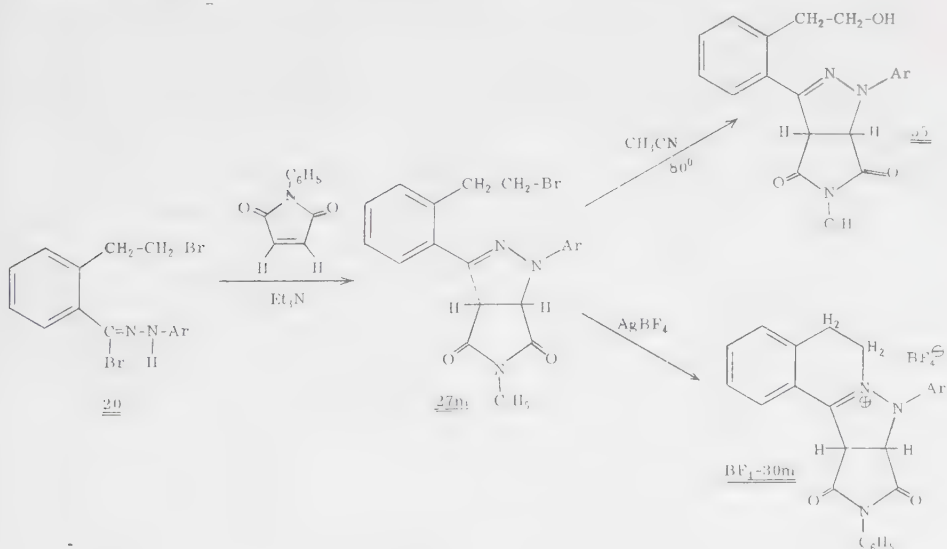
(341) über, das auch aus 20 und Acetylendicarbonsäure-dimethylester durch Cyclisierung und Reduktion (s. S. 47) zugänglich war. Analoge Cyclisierung und Deprotonierung erfolgte auch bei 24stdg. Umsetzung von 271 mit Silber-tetrafluorborat (60%).

Das NMR-Spektrum⁴⁶ zeigt für das 2-Proton ein scharfes Singulett bei τ 4.80.



Bei dem von O. WUNDERLICH⁴⁹ synthetisierten 2-Methyl-1,3-diphenyl-4,5-bis-methoxycarbonyl-pyrazolin-(3) absorbiert das analoge 5-Proton bei τ 4.88.

N-Phenyl-maleinimid wird vom Nitrilimin 21 mit 96% Ausbeute aufgenommen. Das Pyrazolin 27m erlitt jedoch beim Cyclisierungsversuch in siedendem, käuflichem Acetonitril zu 98% Hydrolyse am β -Bromäthylrest unter Bildung von 55.



Mit Silber-tetrafluoroborat konnte diese Hürde zwar umgangen werden, jedoch lieferte das Isochinoliniumsalz BF₄-30m weder bei der Reduktion mit Natrium-borhydrid, noch bei der Deprotonierung mit Triäthylamin kristalline Produkte.

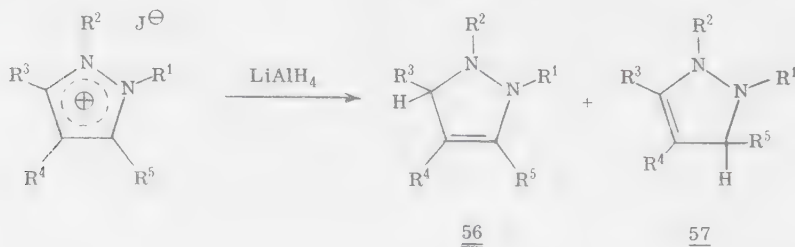
IV. Reaktion mit Acetylenen

Die Addition von C-[o-(β-Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin (21) an Acetylene lieferte generell geringere Produktausbeuten, als die Reaktion mit analog substituierten Olefinen. Eine gewisse Labilität der Reaktionsprodukte mag dafür verantwortlich sein. Am Rande sei erwähnt, daß die Alkine von Nitrilimininen meist etwas weniger 'leicht' aufgenommen werden, als die entsprechenden Alkene²³.

Geringer ausgeprägt ist auch die Regioselektivität der Acetylen-Additionsreaktionen. So lieferte die Addition von Propiolsäure-methylester an 21 2 Regioisomere im Verhältnis 7,7:1. Ähnliche Befunde liegen auch für die Reaktionen anderer Nitrilimine mit mono-substituierten Acetylenen vor^{25,51}.

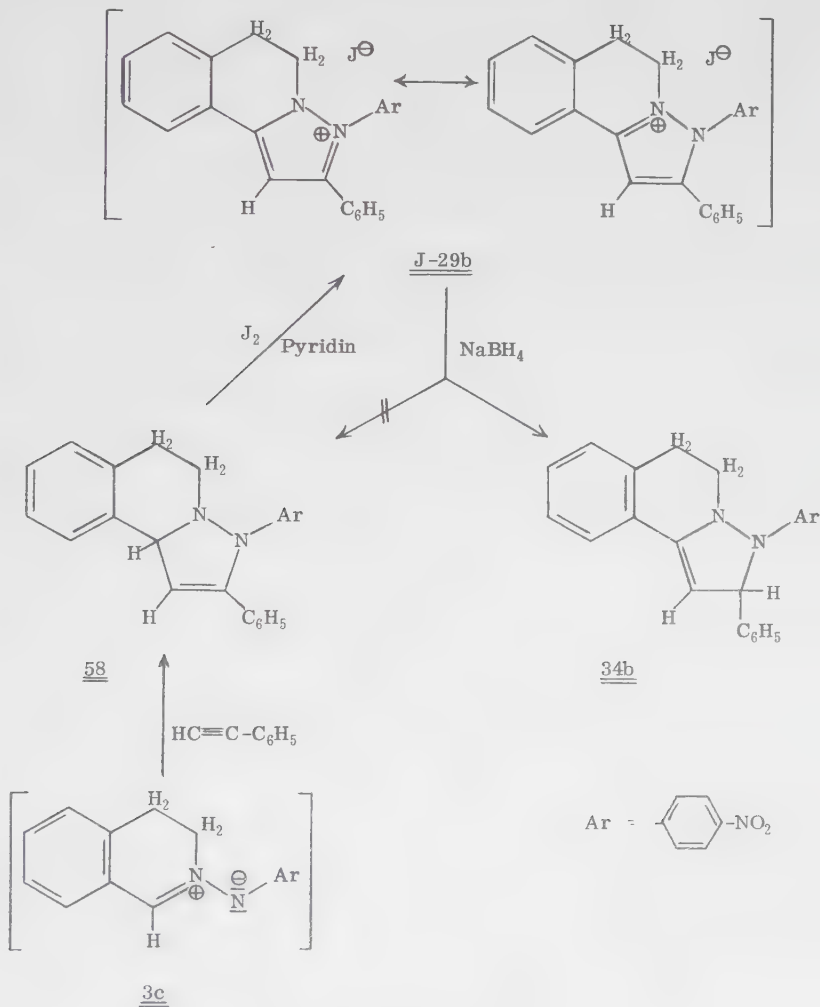
Die thermische Cyclisierung der Pyrazole 26 (vgl. Reaktionsschema S. 16) verlief meist glatt, jedoch wurden bei der anschließenden Reduktion mitunter geringe Ausbeuten erzielt. Die Reduktionsprodukte leiten sich alle vom 2,3,5,6-Tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin-Typ (34) ab, bei dem die Positionen 1 und 10b durch eine Doppelbindung verknüpft sind; die formale Anlagerung eines Hydridions erfolgt also in Stellung 2 der Pyrazoloisochinoliniumsalze 29. Die 3,5,6,10b-Tetrahydro-Isomeren, bequem zugänglich durch Vereinigung der Dihydroisochinolin-N-imine 3 mit Alkinen, waren unter den Reaktionsprodukten nicht aufzufinden.

Nach JACQUIER⁵² gehen aus der Umsetzung monocyclischer Pyrazoliumsalze mit Lithium-aluminiumhydrid häufig die beiden Pyrazoline 56 und 57 hervor. Sterische Effekte und

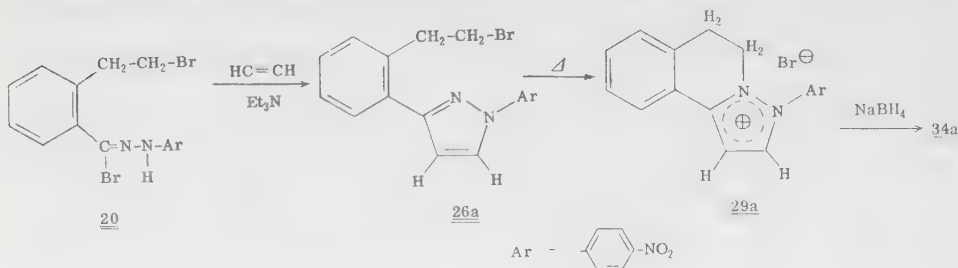


Konjugationsphänomene sollen dabei die Reduktion in Stellung 3 bzw. 5 determinieren. Beide Phänomene dürften bei den komplexeren Systemen des Typs 29 den zu 34 führenden Reaktionspfad begünstigen.

Eine Überführung der 3, 5, 6, 10b-Tetrahydro-pyrazolo-isochinoline 14 in die 2, 3, 5, 6-hydrierten Isomeren 34 war durch Oxidation von 14 zu den Salzen 29, gefolgt von Reduktion mit Natriumborboranat möglich. So gingen aus der Reaktion von 58 mit Jod in siedendem Pyridin 93% des Pyrazolo-isochinolinium-jodids J-29b hervor, das mit Natrium-borhydrid 81% des Pyrazolin-Abkömmlinges 34b lieferte.



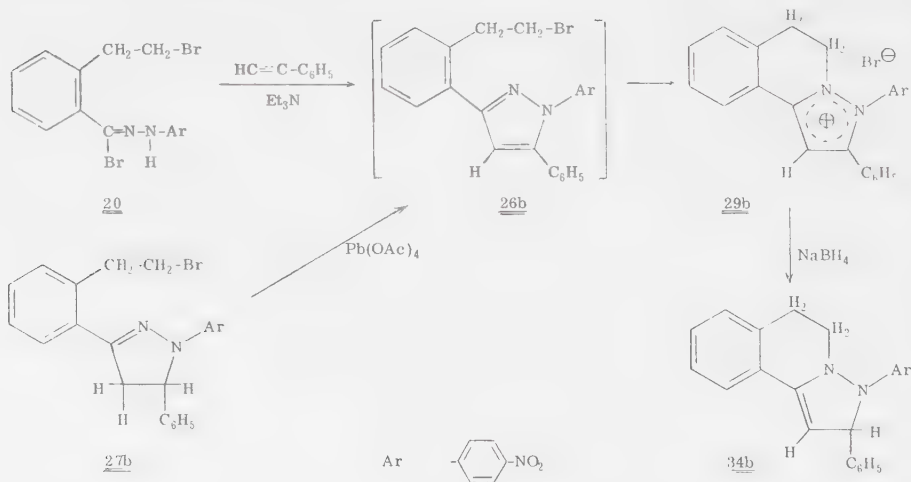
Acetylen selbst konnte mit dem Nitrilimin 21 in einer bei 10⁰ gesättigten benzolischen Lösung mit 74% Ausbeute zum Addukt 26a umgesetzt werden. Durch 24stdg. Kochen in Acetonitril erfolgte mit 85proz. Ergiebigkeit Cyclisierung zu 29a, das bereits auf S. 26



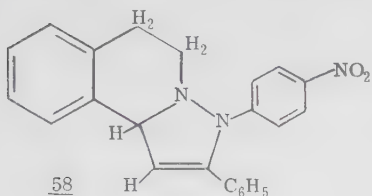
als Folgeprodukt der Umsetzung 20/Triäthylamin mit Acrylnitril beschrieben wurde. Auch die Reduktionsprodukte 34a waren naturgemäß identisch.

Phenylacetylen addierte sich an das Nitrilimin 21 bei Raumtemp. mit 55% Ausbeute, wobei nach kurzem Erhitzen (beim Umlösen) in Äthanol bereits das Cyclisierungsprodukt 29b erhalten wurde.

Die gleiche Verbindung konnte auch durch Dehydrierung des Pyrazolins 27b (21 + Styrol) mit Blei-tetraacetat in Methylenchlorid unter gleichzeitiger Cyclisierung zu 55% gewonnen werden.

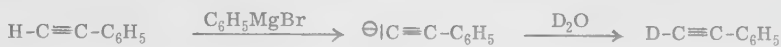


Die Reduktion des Pyrazolo-isochinolinium-salzes 29b zum Pyrazolino-isochinolin 34b verlief mit 51proz. Ausbeute. Das Protonenresonanzspektrum ⁴⁶ zeigt zwei Dubletts bei τ 4,37 und 4,56 mit $J = 2,5$ Hz.



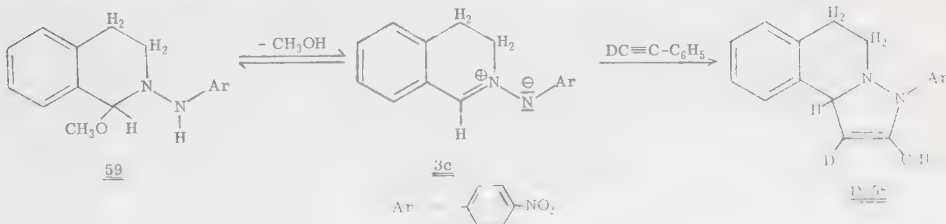
Einen sehr ähnlichen Charakter besitzt auch das NMR-Spektrum des Pyrazolino-isochinolins 58 aus Dihydroisochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imin (3c) und Phenylacetylen, mit Signalen bei τ 4,16 bzw. 4,48 und $J = 2,3$ Hz. Die Zuordnung der Signale bei 58 gelang durch Ersatz des 1-Prottons

gegen Deuterium. Das hierzu benötigte Deutero-phenylacetylen wurde durch Deuterolyse des Phenylacetylid-Ions (Phenylacetylen + Äthylmagnesiumbromid) gewonnen. Die Ausbeute



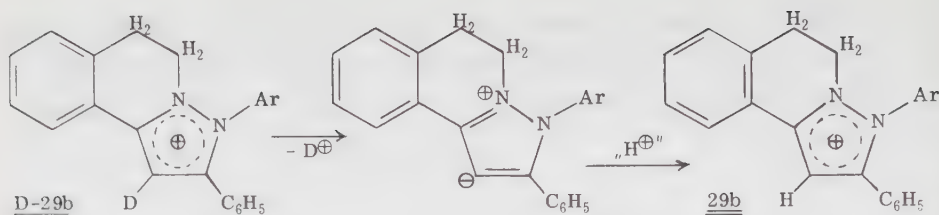
betrug 52%, der NMR-spektroskopisch ermittelte Gehalt an deuteriertem Material etwa 70%.

Die Addition des Deutero-phenylacetylens an das Azomethinin 3c, in situ aus dem Methanoladdukt 59 gebildet ⁷, verlief mit 78proz. Ergiebigkeit.

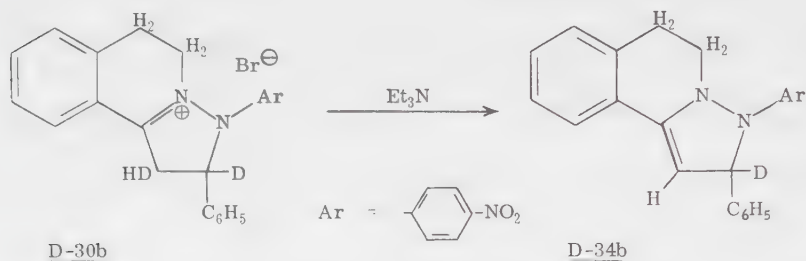


Im NMR-Spektrum ⁴⁶ von D-58 beträgt das Flächenintegral des Dubletts bei τ 4,16 nur mehr 47% der Signalgruppe bei τ 4,48 ($J = 2$ Hz). Diese Resultate erlauben die Zuordnung: $\text{H}^1 = \tau$ 4,16; $\text{H}^{10b} = \tau$ 4,48.

Beim Deutero-phenylacetylen-Addukt des Nitrilimins 21 führt die Methode jedoch nicht mehr zum Erfolg. Das nach der Cyclisierung und Reduktion erhaltene Produkt war identisch mit 34b und wies keinen Unterschied zwischen den Flächenintegralen der Signale bei τ 4,37 und 4,56 mehr auf. Es erscheint plausibel, daß diese "Entgleisung" auf der Stufe von D-29b durch einen basenkatalysierten (NaBH_4 !) D/H-Austausch über eine Betain-Zwischenstufe verursacht wurde. Ähnliche Austauschreaktionen sind für eine Reihe analoger heterocyclischer Ringsysteme bekannt ⁵³.

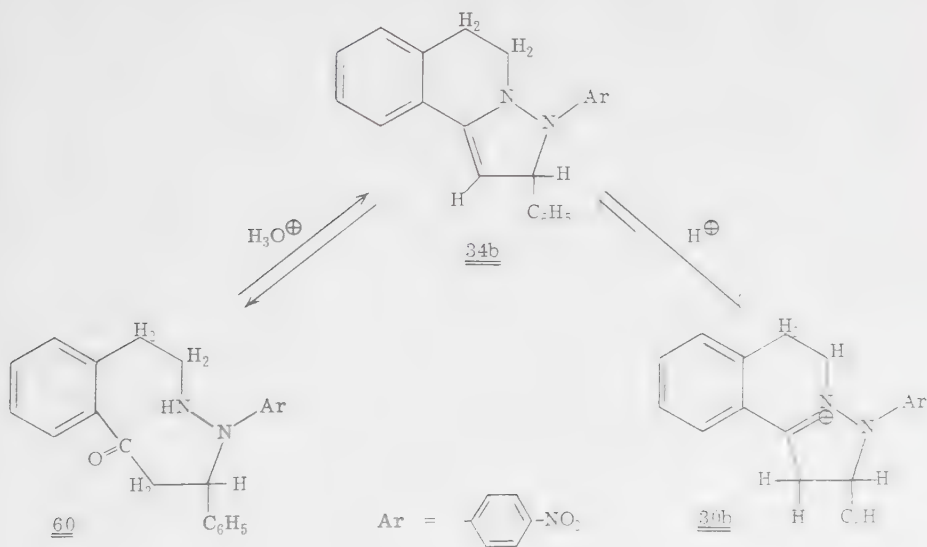
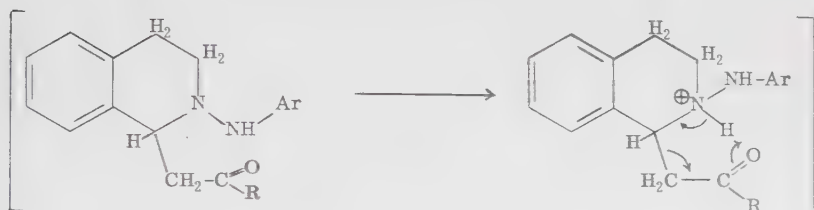
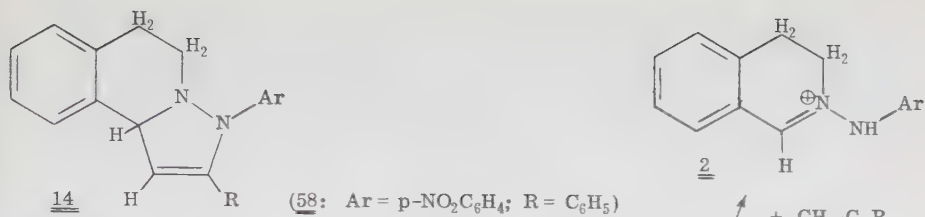


Die konstitutionelle Klärung des Pyrazolins 34b gelang schließlich durch Überführung von 1, 2-Dideutero-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2, 3, 5, 6-tetrahydro-pyrazolo[5, 1-a]isochinolinium-bromid (D-30b) in das 2-Deutero-2-phenyl-pyrazolino-isochinolin D-34b durch Deprotonierung (52%).

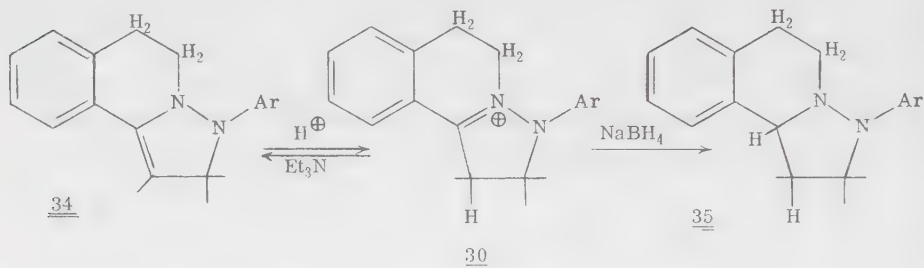


Dabei erfolgte völliger Austausch des D¹ gegen H, während D² erhalten blieb. D-34b wies im Kernresonanzspektrum⁴⁶ nur noch ein Singulett bei τ 4.56 auf, das nun H¹ zuge-schrieben wird. Dem C-2-Proton entspricht also das Signal bei τ 4.37. Die Anwesenheit von Deuterium in D-34b beweist außerdem, daß die Doppelbindung zwischen C-1 und C-10b lokalisiert ist.

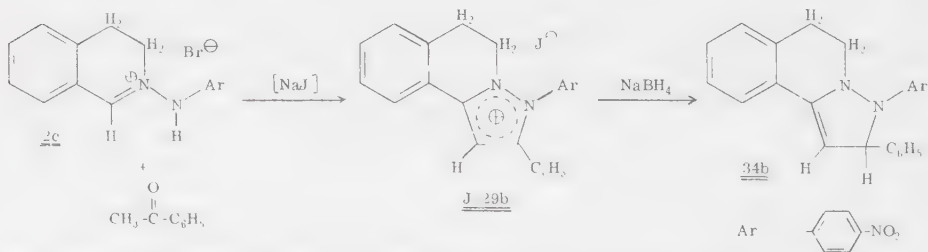
Interessant ist das unterschiedliche Verhalten der Pyrazoline 58 und 34b, die ja beide En-hydrazin-Derivate darstellen, gegenüber Säuren. Wie bereits früher beobachtet⁷, werden die Pyrazolino-isochinoline 14 in saurem Medium leicht in zwei Bruchstücke, das Isochinoliniumsalz 2 und eine Carbonylverbindung, gespalten. Der Chemismus dieser Reaktionsfolge wurde als Fragmentierung vom Retro-MANNICH-Typ gedeutet⁷. Nimmt man einen zunächst analogen Verlauf auch für die Isomeren 34 an, so sollte der Zwischenstufe 60 eine rasche Recyclisierung zu 34b möglich sein, so daß letzten Endes nur die zu 30b führende Protonierungsreaktion zum Zuge kommt; selbst nach 15min. Kochen mit Bromwasserstoff/Eisessig in alkoholischer Lösung isolierte man 90% des Pyrazolino-isochinoliniumsalzes 30b.



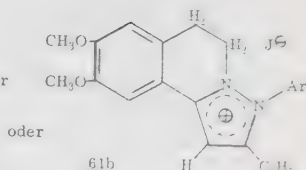
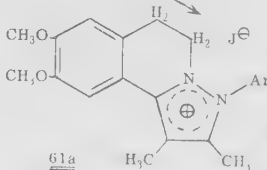
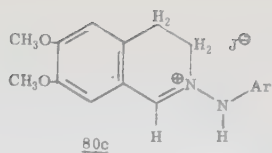
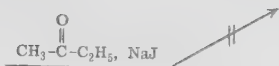
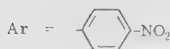
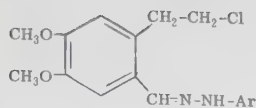
Da die Salze 30 sowohl von den Olefin-Primäraddukten 27 (vgl. das Reaktionsschema auf S. 16) durch Cyclisierung, als auch, wie eben gezeigt, durch Protonierung der Pyrazolino-isochinoline 34 zugänglich sind, lassen sich also Alken- und Alkin-Addukte über 30 ineinander überführen.



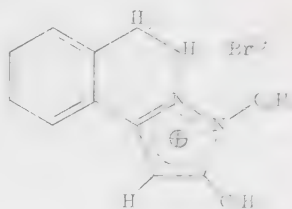
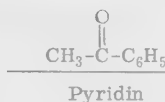
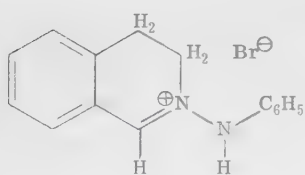
Ein interessanter Weg zu 34b sei schließlich noch erwähnt. Aus der Umsetzung von 1-(p-Nitroanilino)-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid (2c) mit Acetophenon in Gegenwart von Natriumjodid (2 Tage, 120°) gingen 75% des Pyrazolo-isochinolinium-jodids J-29b hervor, dessen Reduktion mit Natriumborant zum Tetrahydro-pyrazolo-isochinolin 34b mit 81proz. Ausbeute verlief.



Die Synthese von 34b nach diesem Verfahren basierte auf einer Zufallsbeobachtung: Bei dem Versuch, das auf S. 57 beschriebene 3,4-Dimethoxy-[o-(β-chloräthyl)]-benzaldehyd-(p-nitrophenyl)-hydrazon (79b) durch Erhitzen mit Natriumjodid in Methyl-äthyl-keton über den entsprechenden Jodäthyl-Abkömmling zum Dihydro-isochinoliniumsalz 80c zu cyclisieren, isolierte man 42% einer Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{J}$, formal einer Kondensation von 79b mit dem Lösungsmittel, gefolgt von Dehydrierung, entstammend. Es wurden keine Versuche unternommen, die Konstitution der fraglichen Verbindung zu klären; die Formeln 61a und 61b stehen mit den analytischen Daten in Einklang.



Auf eine (derzeit noch rein spekulative) mechanistische Diskussion soll an dieser Stelle verzichtet werden; es liegen keinerlei entsprechende Untersuchungen vor. Erwähnt sei jedoch, daß R. SCHIFFER^{10d} analoge Pyrazolo-isochinoliniumsalze durch Umsetzung von Arylamino-dihydro-isochinoliniumsalzen mit Ketonen erhalten hat - jedoch ausschließlich

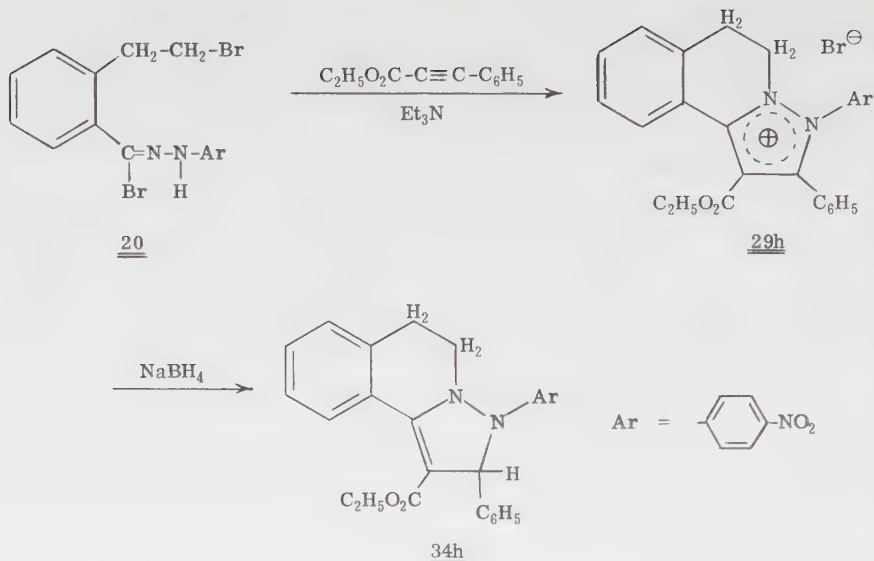


lich unter Basenkatalyse (Pyridin). So gingen etwa aus der Reaktion von **2b** mit Acetophenon in Pyridin 27% des 2,3-Diphenyl-Abkömmlings **62** hervor. Verbindungen des Typs **62** werden nach SCHIFFER durch Natriumborhydrid in heißer, wäßriger Lösung nicht angegriffen.

Auf die Möglichkeit, das Jodid **2b** durch Oxidation des 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro-pyrazolo-isochinolins (**58**) zu gewinnen, wurde bereits S. 31 hingewiesen.

Beim Versuch, Tolan mit dem Hydrazidbromid **20** zur Reaktion zu bringen, wurde kein definiertes Produkt erhalten.

Bei der Umsetzung von Phenylpropionsäure-äthylester mit 29 Triäthylamin in siedendem Benzol konnten 18% des cyclisierten Addukts **29b** gewonnen werden; die Reduktion zum Tetrahydro-Derivat **34h** gelang mit Natriumborant zu 68%.

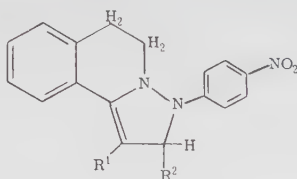


Die Konstitution von 34h wird aus dem IR-Spektrum der Verbindung hergeleitet. Bei Enamino-carbonyl-Verbindungen, in denen die Amino-Funktion mit der Estercarbonyl-Gruppe konjugiert ist, beobachtet man eine mehr oder weniger stark ausgeprägte bathochrome Verschiebung der CO-Schwingung⁷, die auf die Beteiligung einer Immonium-enolat-Struktur am Grundzustand zurückgeführt wird:



Bedingt durch diese Mesomeriemöglichkeit erhält die CO-Doppelbindung partiellen Einfachbindungscharakter und absorbiert folglich bei kleineren Wellenzahlen. In Tabelle 5 sind einige Ester-Carbonyl-Absorptionen mit Amino-Konjugation (R^{I}) solchen ohne Konjugation (R^{II}) gegenübergestellt. Die bathochrome Verschiebung der Enamino-carbonyl-Schwingungen ist deutlich erkennbar.

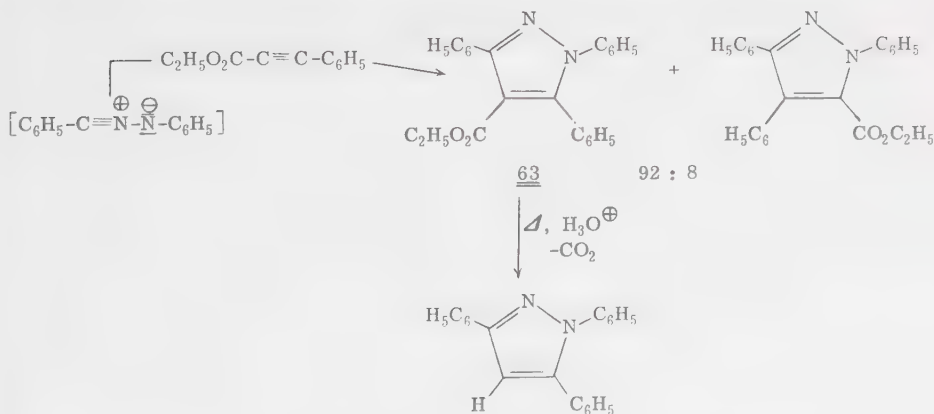
Tabelle 5: Carbonylabsorption (KBr und Film*) einiger Alkoxy-carbonyl-pyrazolino-isochinoline



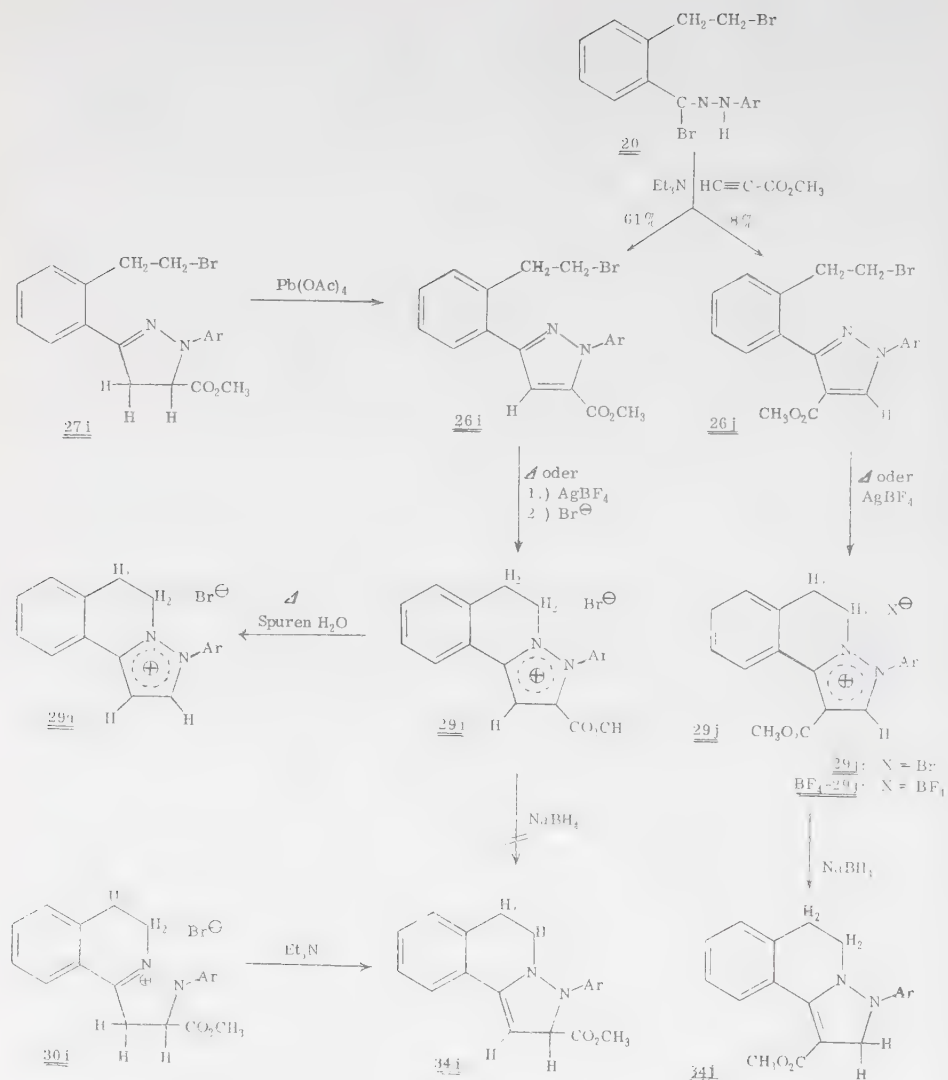
Formel Nr.	R ¹	R ²	CO-Absorption (cm ⁻¹)	
			R ¹	R ²
<u>34h</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	1701	-
<u>34i</u>	H	CO ₂ CH ₃	-	1756*
<u>34j</u>	CO ₂ CH ₃	H	1710	-
<u>34l</u>	CO ₂ CH ₃		1710	1730

Die Strukturzuordnung für 34h dürfte damit ausreichend belegt sein. Ähnliche Frequenzverschiebungen wurden bei den Enaminonitrilen beobachtet (S. 25).

Erwähnt sei, daß Phenylpropiolester auch von Diphenyl-nitrilimin fast ausschließlich mit der auch bei 33h beobachteten Orientierung aufgenommen wird^{25,33}. Die Struktur von 63 wurde durch Überführung in das bekannte 1, 3, 5-Triphenyl-pyrazol gesichert³³.



Aus der Reaktion des Nitrilimins 21 mit Propiolsäure-methylester gingen zwei isomere Addukte hervor. Die Umsetzung von 20 mit Methylpropiolat/Triäthylamin lieferte 11% des 5-Methoxycarbonyl-pyrazolins 26i und 8% 4-Isomeres 26j.



Das 5-Methoxycarbonyl-Derivat 26i wurde in 77proz. Ausbeute auch durch Dehydrierung des Acrylesteraddukts 27i (S. 30) mit Blei-tetraacetat in Methylenchlorid erhalten.

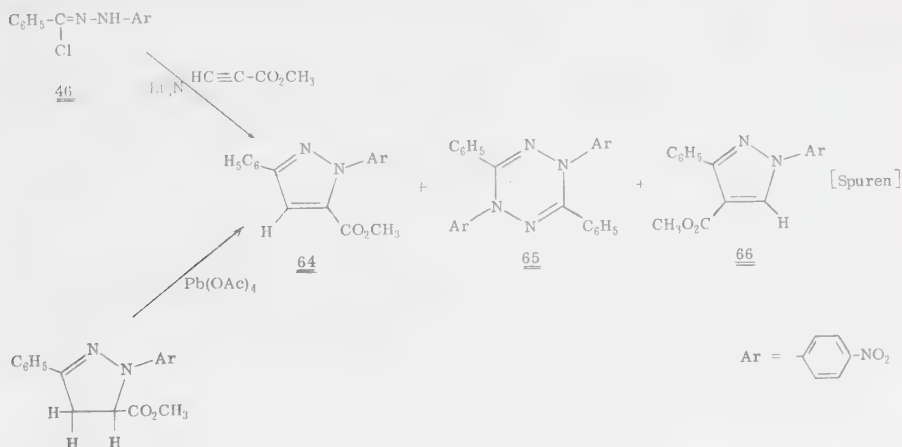
Die beiden Pyrazole 26i und 26j ließen sich thermisch in Acetonitril bzw. Methanol in die Isochinoliniumsalze 29i und 29j überführen (85 bzw. 88%). Die Cyclisierung mittels Silber-tetrafluoroborat lieferte 29i und BF₄-29j mit 57 bzw. 74% Ausbeute.

Das Pyrazolo-isochinolinium-bromid 29i wurde bei längerem Kochen in Acetonitril durch Wasserspuren offenbar verhältnismäßig leicht hydrolysiert und decarboxyliert. Jedenfalls konnten nach 20stündiger Reaktionszeit 31% 3-(p-Nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinolinium-bromid (29a) isoliert werden.

Das Pyrazolium-bromid 29j lieferte mit Natrium-borhydrid 88% 1-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]-isochinolin (34j).

Beim Isomeren 29i dagegen erhielt man unter gleichen Bedingungen nur rote Schmierer, welche im IR-Spektrum keine CO-Absorption mehr aufwiesen. Der Grund dafür dürfte wohl in der Empfindlichkeit des erwarteten Produkts 34i zu suchen sein, wie bereits auf S. 31 beschrieben. Durch die Möglichkeit, das 1'-Pyrazolin 34i durch Deprotonierung von 2-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]-isochinolinium-bromid (30i) zumindest als Rohmaterial zu erhalten, ist diese Klippe wohl einigermaßen zufriedenstellend umschifft.

Die Struktur des 1-Methoxycarbonyl-Isomeren 34j wird durch das NMR-Spektrum⁴ⁱ bewiesen, das für die 2-Methylen-Funktion ein Singulett-Signal bei τ 5.06 zeigt. Die Ester-Methyl-Protonen absorbieren als Singulett bei τ 6.20. Die Daten der 2-Methoxycarbonyl-Verbindung 34i wurden bereits auf S. 31 diskutiert.



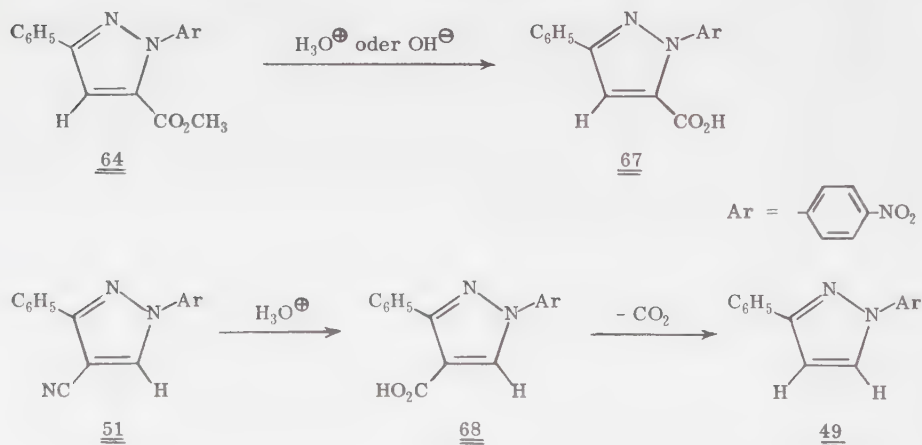
Analoge Addition wie beim Nitrilimin 21 erfolgte auch bei der Reaktion des C-Phenyl-N-(p-nitrophenyl)-nitrilims (47) mit Propiolsäure-methylester in siedendem Benzol.

Neben dem 5-Methoxycarbonyl-Addukt 64 wurde etwa im gleichen Molverhältnis (1:0.98) das bekannte 1,4-Dihydrotetrazin 65^{32,54} als formales Dimeres des Nitrilims 47 gebildet.

Das IR-Spektrum des Rohpyrazols zeigt zwei Carbonylbanden (1721/cm und 1689/cm, geringere Intensität), was darauf schließen läßt, daß erwartungsgemäß auch das 4-Methoxycarbonyl-Isomere 66 in bescheidener Menge entstanden ist.

Bei der Reaktion des Diphenyl-nitrilims mit Propiolester beträgt das Isomerenverhältnis 4-Methoxycarbonyl-1,3-diphenyl-pyrazol/5-Methoxycarbonyl-Isomeres etwa 7:42⁵¹.

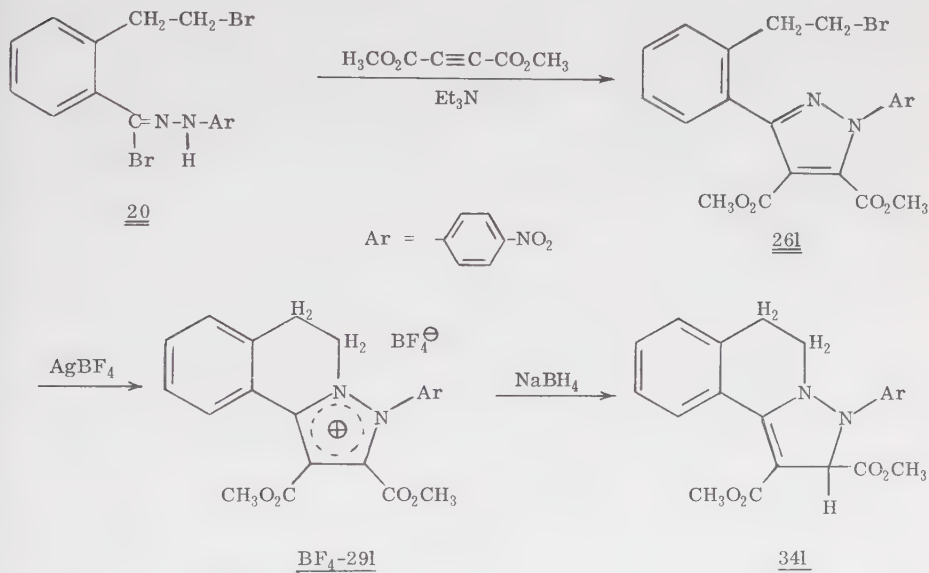
Der Pyrazol-5-carbonsäure-methylester 64 wurde auch durch Dehydrierung des Acryl-ester-Addukts 52 in 90proz. Ausbeute erhalten. Erwartungsgemäß^{33,39} war die aus 64 durch saure bzw. alkalische Verseifung (71 bzw. 68%) zugängliche 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenylpyrazol-5-carbonsäure (67) bis zum Schmelzpunkt stabil. Die isomere Pyrazol-4-carbonsäure 68 dagegen, die aus dem Nitril 51 (vgl. S. 29) durch saure Hydrolyse be-



reitet werden sollte, wird unter den Herstellungsbedingungen bereits zum allergrößten Teil decarboxyliert und konnte bisher, wenn überhaupt, nur mit maximal 3% Ausbeute isoliert werden; das Hauptprodukt der Reaktion war mit 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenylpyrazol (49) (S. 29) identisch.

Die Umsetzung von 20/Triäthylamin mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester in Benzol bei 60° lieferte 65% des Pyrazols 261.

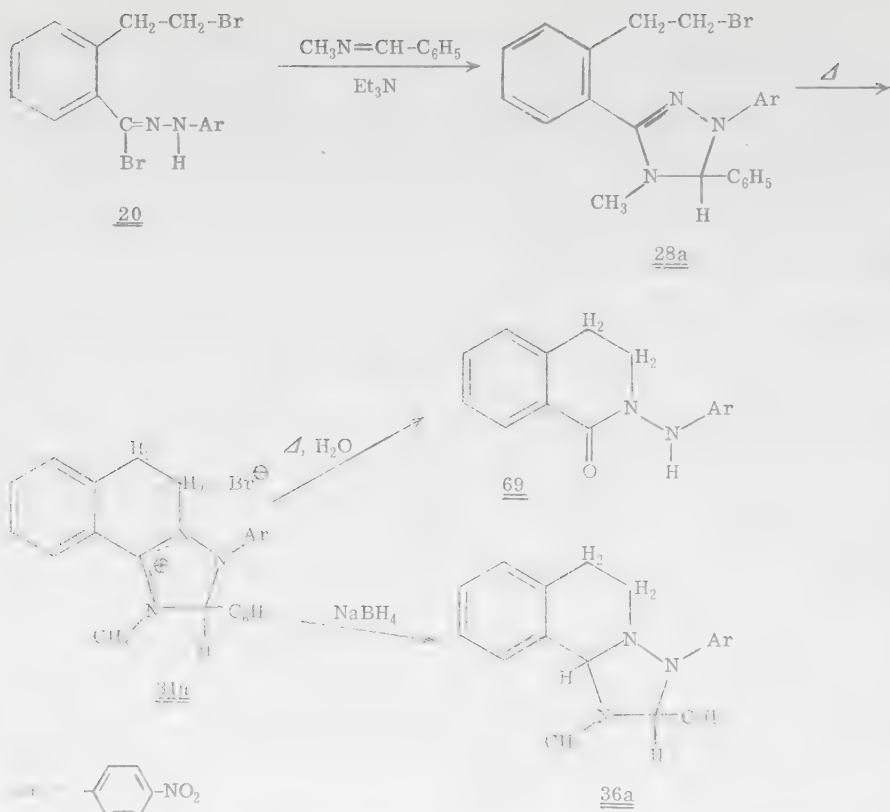
Die thermische Cyclisierung gelang jedoch nicht mehr. Dagegen konnten mit Hilfe von Silber-tetrafluorborat 86% des Pyrazolium-salzes BF₄-291 gewonnen werden das sich durch Reduktion mit Natrium-borhydrid mit 73proz. Ausbeute in das bereits bekannte 1,2-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (341) (vgl. S. 33) überführen ließ.



V. Reaktion mit CN-Mehrfachbindungen

Die Addition von C-[o-(β-Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin (21) an zwei Azomethine und das Oxim des Benzaldehyds verlief recht glatt, während Benzonitril nicht reagierte.

Benzal-methylamin ließ sich bereits bei Raumtemperatur in Benzol mit einer Ausbeute von 64% addieren. Das Triazolin 28a wurde thermisch in Acetonitril cyclisiert, das Triazoliniumsalz 31a konnte jedoch nicht rein erhalten werden, da beim Umkristallisieren aus Alkohol Hydrolyse zu 2-(p-Nitro-phenylamino)-3,4-dihydro-isocarbostryl (69) erfolgte. Wurde das Rohprodukt jedoch direkt der Reduktion mit Natrium-borhydrid unterworfen, so konnte das s-Triazolidino-isochinolin 36a mit 48% Ausbeute (über beide Stufen) isoliert werden.



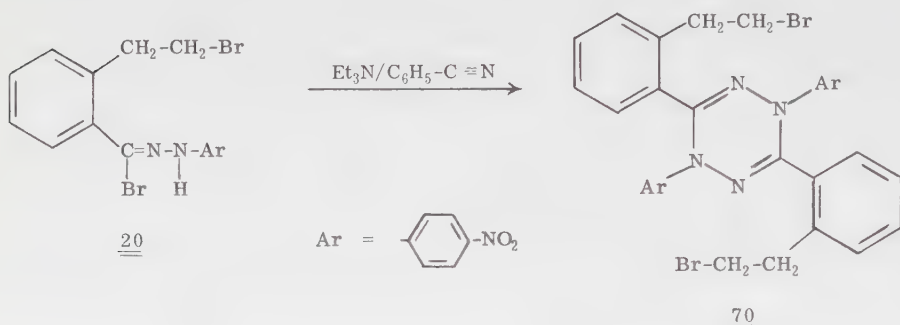
Die Verbindung 69 ist identisch mit 3-(p-nitrophenyl)-2-phenyl-1,2,4-triazolidino-isocholin-3-one (3c) ⁷.

Die Reaktion von 2-Phenylalanin mit 20 Triäthylamin lieferte das Triazol 28b mit 80% Ausbeute; die Cyclisierung in siedendem Acetonitril erbrachte nach 18 Std. 70% das Triazol-2-isocholinium-bromids 31b. Auch dieses konnte nicht völlig rein isoliert werden, wenigstens es weniger hydrolyseempfindlich als 31a zu sein scheint.

Reduktion mit Natriumborhydrid führte in 76proz. Ergiebigkeit zum 1,2-Diphenyl-6-oxa-hydro-triazolo-isocholinin 36b.

Die Struktur der Triazolidino-isocholine 36a und 36b wird durch die Kernresonanzspektren ¹⁶ bestätigt. Für die beiden Protonen an C-2 und C-10 treten je zwei Singulettssignale ¹⁶ bei 7.5, 7.2 und 5.75 bei 36a; 7.4, 7.1 und 4.77 bei 36b). Die jeweilige Zuordnung der Signale steht jedoch noch aus.

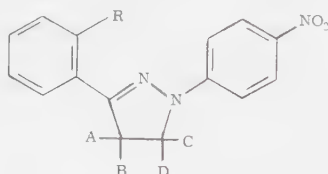
umso erstaunlicher, als bei der Freisetzung von 21 ohne Dipolarophil lediglich ölige Produkte zu fassen waren, die auch durch Animpfen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.



VI. Kernresonanzspektren

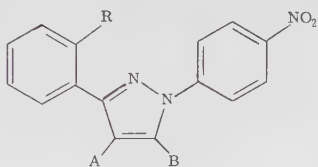
Im vorausgehenden Text wurden die Kernresonanzdaten verschiedener Pyrazole bzw. Pyrazolo-isochinolin-Derivate teilweise ausführlich erörtert. Der Übersichtlichkeit halber sind sie hier nochmals tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle 6: Kernresonanzdaten⁴⁶ einiger 1,3-Diaryl-*1*^H-pyrazoline
 Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett
 q = Quadruplett, m = Multiplett.



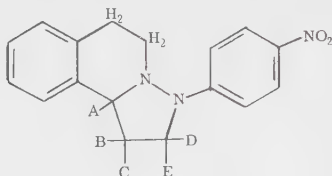
Formel Nr.	R	A	B	C	D	J_{AB}	J_{AC}	J_{BC}
<u>27b</u>	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}$	H q 5.91	H q 6.66	H q 4.53	C_6H_5	18.0	11.5	6.0
27i	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}$	H m 6.31	H m 6.19	H m 5.03	CO_2CH_3 s 6.19	?	11.0	7.0
<u>52</u>	H	H m 6.39	H m 6.18	H q 5.04	CO_2CH_3 s 6.24	?	11.0	7.0

Tabelle 7: Kernresonanzdaten⁴⁶ einiger 1,3-Diaryl-pyrazole
Abk. wie Tabelle 6



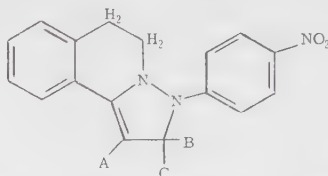
Formel Nr.	R	A	B
<u>26i</u>	C ₂ H ₄ Br	H s 2,71	CO ₂ CH ₃ s 6,11
<u>64</u>	H	H s 2,13 ?	CO ₂ CH ₃ s 6,15
<u>26j</u>	C ₂ H ₄ Br	CO ₂ CH ₃ s 6,23	H s 1,35

Tabelle 8: Kernresonanzdaten⁴⁶ einiger 3-(p-Nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinoline
Abk. wie Tabelle 6



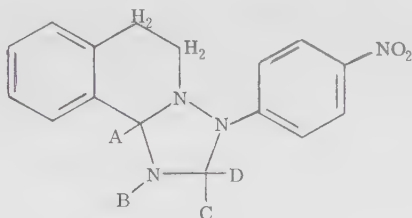
Formel Nr.	A	B	C	D	E	H ⁷ , H ⁶	J
<u>35b</u>	H q 5,56	H m 7,57	H m 6,95	H q 5,10	C ₆ H ₅	m 6,75	J _{AB} 12; J _{AC} 5,5 J _{BD} 10; J _{CD} 8
<u>37c</u>	H q 5,26	H m 7,62	H m 7,10	C ₆ H ₅	H q 4,77	m 7,0	J _{AB} 12,5; J _{AC} 6 J _{BE} 1,5; J _{CE} 8,5
<u>35c</u>	H q 4,88 (?)	H ?	H ?	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	m 6,75	J _{AB} 11,2; J _{AC} 5
<u>35k</u>	H q 5,42	H m 7,55	H m 7,37	CH ₃ s 8,28	CO ₂ CH ₃ s 6,25	m 7,0	J _{AB} 10,5; J _{AC} 6,5

Tabelle 9: Kernresonanzdaten⁴⁶ einiger 3-(p-Nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinoline
Abk. wie Tabelle 6



Formel Nr.	A	B	C	H ⁵ , H ⁶	J _{AB}	J _{AC}	J _{BC}
<u>34a</u>	H t 4.53	H d 5.28	H	s 6.75	2.3	—	—
<u>34b</u>	H d 4.37	H d 4.56	C ₆ H ₅	m 6.7	2.5	—	—
<u>34c</u>	H s 4.25	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	m 6.6	—	—	—
<u>34f</u>	H d 4.60	H m 5.32	CH ₃ d 8.50	m 6.73	2.5	—	5.5
<u>34g</u>	CN	H s 5.18	H	m 6.73	—	—	—
<u>34i</u>	H d 4.53	H d 4.86	CO ₂ CH ₃ s 6.16	m 6.7	2.5	—	—
<u>34j</u>	CO ₂ CH ₃ s 6.20	H s 5.06	H	m 6.60	—	—	—
<u>34l</u>	CO ₂ CH ₃ s 6.50	H s 4.80	CO ₂ CH ₃ s 6.25	m 6.70	—	—	—

Tabelle 10: Kernresonanzdaten⁴⁶ der 3-(p-Nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-s-triazolo[5,1-a]isochinoline 36a und 36b
Abk. wie Tabelle 6



Formel Nr.	A	B	C	D
<u>36a</u>	H* s 5.75	CH ₃ s 7.66	H* s 5.53	C ₆ H ₅
<u>36b</u>	H* s 4.77	C ₆ H ₅	H* s 4.32	C ₆ H ₅

* Zuordnung unsicher

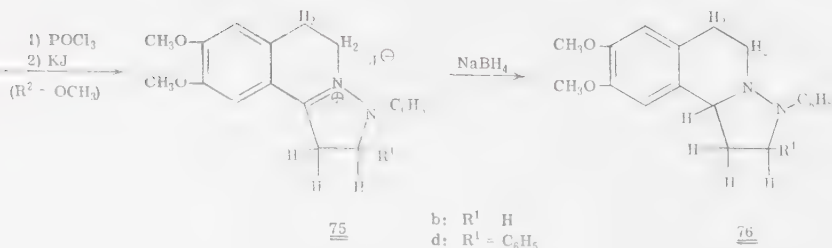
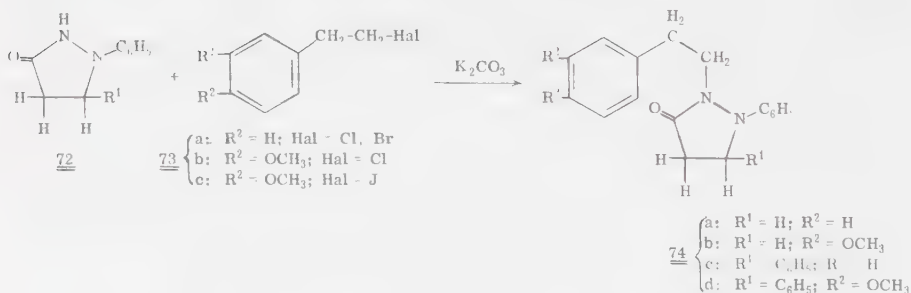
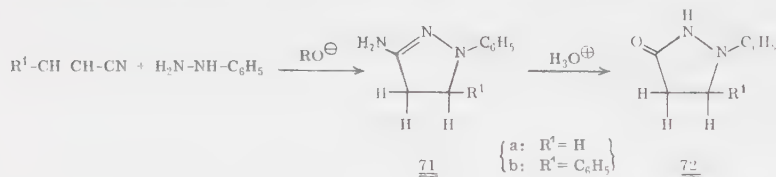
C. 1, 2, 3, 5, 6, 10b-Hexahydro-pyrazolo[5, 1-a] isochinoline durch

BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung

Neben der Addition von CC-Mehrfachbindungssystemen an geeignete 1, 3-Dipole, die jedoch zwei Orientierungsmöglichkeiten birgt, erlaubt auch, wie S.6 kurz erwähnt, die BISCHLER-NAPIERALSKI-Reaktion eine Synthese konstitutionell einheitlicher Pyrazolo-isochinoline.

Dazu wurden 2-(β -Aryläthyl)-pyrazolidin-3-one 74 mit Phosphoroxychlorid zu 1, 2, 5, 6-Tetrahydro-pyrazolo-isochinolinium-salzen 75 cyclisiert, die dann mit Natrium-borhydrid zu den Hexahydro-Derivaten 76 reduziert wurden. Allerdings gelang die Cyclisierung nur bei Systemen, die durch zwei Methoxy-Gruppen in Position 3 und 4 des Arylkerns aktiviert waren (74b und 74d).

Die benötigten 2-(β -Aryläthyl)-pyrazolidin-3-one 74 waren durch Alkylierung der entsprechenden Pyrazolidinone 72 mit β -Aryl-äthylhalogeniden 73 zugänglich.

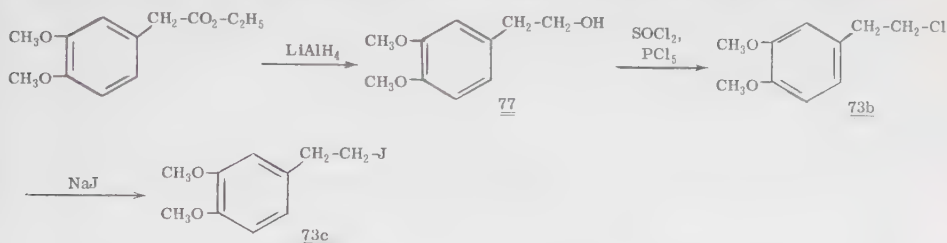


Einen bequemen Weg zu den 1-Phenyl-pyrazolidin-3-onen 72 bot die Addition von Phenylhydrazin an α , β -ungesättigte Nitrile zu 1-Phenyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinen 71, deren saure Hydrolyse dann die gewünschten Pyrazolidinone lieferte.

Die entsprechenden p-Nitrophenyl-Abkömmlinge konnten auf diese Weise nicht erhalten werden. Ebenso mißlang der Versuch, 1-(p-Nitrophenyl)-pyrazolidin-3-on durch säure-katalysierte intramolekulare Kondensation von γ -Hydroxy-propionsäure-(p-nitrophenyl)-hydrazid ⁵⁶ in acceptablen Ausbeuten zu gewinnen.

Zur N²-Alkylierung der Pyrazolidinone 72 eigneten sich bereits β -Aryl-äthylchloride.

β -(3, 4-Dimethoxy)-phenyl-äthylchlorid (73b) wurde aus Homoveratrumsäure-äthylester durch Reduktion mit Lithiumalanat zum Alkohol 77 und dessen Umsetzung mit Thionyl-



chlorid oder Phosphorpentachlorid dargestellt. Versuche, auch das Bromid aus 77 und Phosphortribromid zu gewinnen, scheiterten an geringen Ausbeuten und Reinheitsgraden der Produkte. 3, 4-Dimethoxyphenyl-äthyljodid (73c) war durch Halogenaustausch mit Natriumjodid aus dem Chlorid 73b zugänglich.

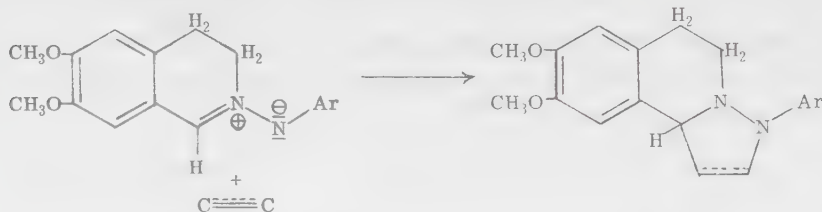
2-(β -Aryläthyl)-pyrazolidin-3-one 74 wurden schließlich durch Alkylierung der 1-Phenyl-pyrazolidinone 72 mit β -Aryl-äthylhalogeniden in Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat gewonnen (48 bis 79%).

Versuchen zur BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung der β -Phenyl-äthyl-pyrazolidinone 74a und 74c war kein Erfolg beschieden, obwohl die Bedingungen dabei von Polyphosphorsäure über Phosphoroxychlorid bis Phosphorpentoxid als Cyclisierungsmitteln variiert wurden.

Als reaktiver erwiesen sich, wie erwartet, die Bis-methoxy-Abkömmlinge 74b und 74d; der Ringschluß gelang durch Kochen in Phosphoroxychlorid (72% bzw. 35%). Die zunächst entstehenden, nicht isolierten Chloride ließen sich mit KJ in die kristallinen Jodide 75b und 75d überführen, die mit Natriumborant zu den Hexahydro-pyrazolo-isochinolinen 76b und 76d reduziert wurden (70% bzw. 61%).

D. Cycloadditionen des 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imins

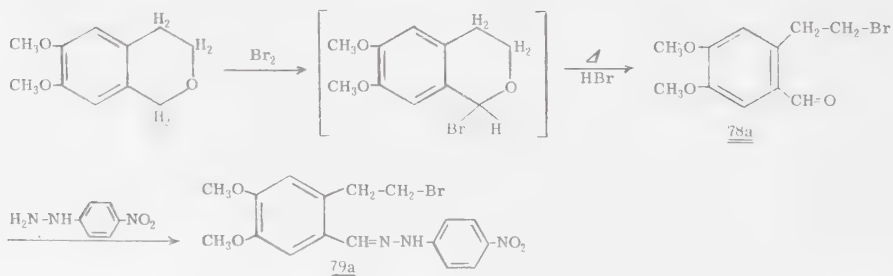
Nach der in Kapitel C beschriebenen BISCHLER-NAPIERALSKI-Reaktion waren nur Pyrazolo-isochinolin-Abkömmlinge zugänglich, die in 8- und 9-Stellung Methoxy-Lingen besaßen. Analog strukturierte Verbindungen sollten auch durch Addition von Dipolarophilen an das entsprechende Azomethinin zugänglich sein.



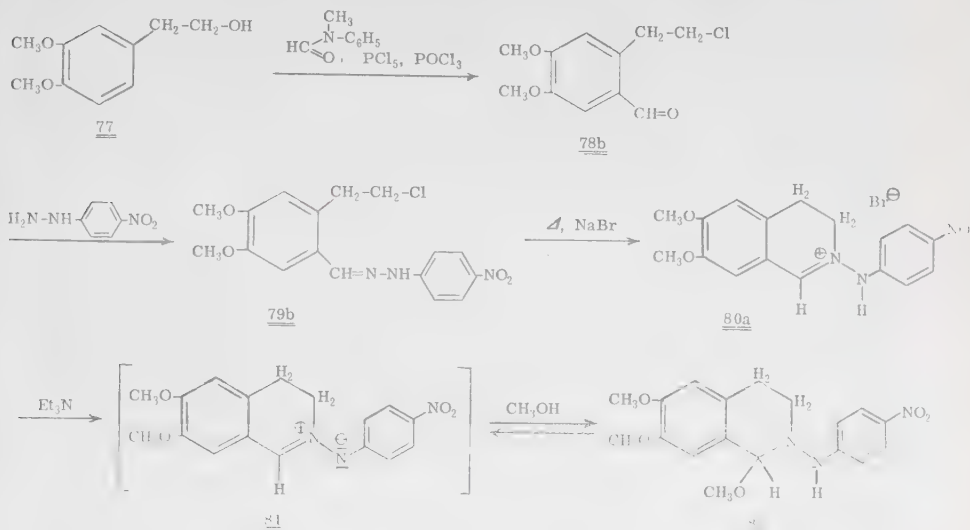
I. 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imin

Die Bereitung dieses Azomethinimins (in situ) folgte im wesentlichen dem von E. SCHMITZ⁶ und R. GRASHEY⁷ vorgezeichneten Syntheseweg.

Die Darstellung der Ausgangsverbindung 3,4-Dimethoxy-6-[β-(bromäthyl)]-benzaldehyd (78a) nach der Methode von E. SCHMITZ⁶ stieß jedoch auf einige Schwierigkeiten, da bei der thermischen Umlagerung des intermediären 1-Brom-6,7-dimethoxy-isochromans der entstehende Aldehyd 78a von ebenfalls gebildetem Bromwasserstoff unter den Reaktionsbedingungen (150°) weitgehend zersetzt wurde. Die Maximalausbeute an 78a aus 6,7-Dimethoxy-isochroman betrug 42%; bei den meisten Versuchen war die Ergiebigkeit jedoch wesentlich geringer. Die Charakterisierung des Aldehyds 78a erfolgte über das p-Nitrophenylhydrazon 79a.



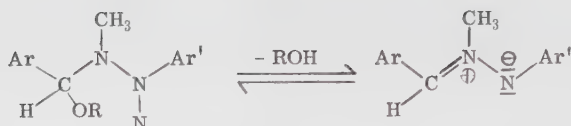
Zuverlässiger arbeitete ein Verfahren, das sich eng an die Carbonylierung nach VILS-MEIER⁵⁷ anlehnte. Aus Homoveratrylalkohol (77) wurde in N-Methylenformanilid mit Phosphorpentachlorid unter Zusatz von Phosphoroxychlorid 3,4-Dimethoxy-6-[β -(chlor-äthyl)]-benzaldehyd (78b) gewonnen, der als Rohprodukt direkt mit p-Nitrophenylhydrazin in das für die Folgereaktion benötigte Hydrazone 79b übergeführt wurde. Die Ausbeute betrug 57% (über beide Stufen). Die unerwartete Reaktion von 79b mit Methyl-äthylketon in Gegenwart von Natriumjodid wurde bereits S. 40 geschildert.



Durch 3 1/2täg. Kochen einer Äthanol-Lösung von 78b unter Zusatz von Natriumacetat konnte in 86proz. Ausbeute das Dihydro-isochinoliumbromid 80a isoliert werden. Aus diesem entstand durch Basenzusatz intermediär, an vorübergehenden Anfärbungen einer tiefroten Farberscheinung kennlich, das Betain 81. Als stabiler, lagerfähiger Azomethinimin-Generator erwies sich schließlich das Methanoladdukt 82, aus dem der Dipol durch Erwärmen wieder freigesetzt wurde.

II. Cycloadditionen

Das Methanoladdukt 82 eignete sich, wie die von E. SCHMITZ⁶ und R. GRASHEV⁷ beschriebenen 1-Alkoxy-2-arylamin-tetrahydroisochinolone, dank der - in Umkehrung der Bildungsweise - thermisch schon unter milden Bedingungen erfolgenden 1,3-Eliminierung von Methylalkohol sehr gut als Dipolgenerator.



Auch O. WUNDERLICH⁴⁹ beschrieb jüngst offenkettige α -Hydrazinoäther, die thermisch ebenfalls recht leicht in Dipole übergehen.

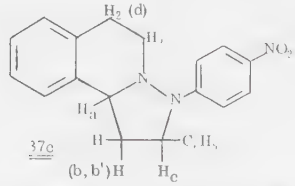
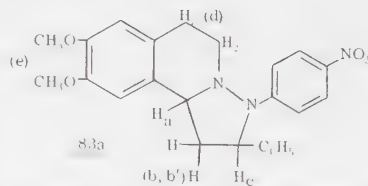
Das Azomethinimin 81 wurde generell in Gegenwart des Dipolarophils in inerten Lösungsmitteln freigesetzt und in der Siedehitze vollständig zur Umsetzung gebracht.

Bei allen Additionsversuchen wurden einheitliche Produkte isoliert, was aber das Auftreten geringer Mengen isomerer Produkte nicht ausschließt. Die Ergiebigkeit der Reaktionen erscheint, da die meisten Reaktionen nur einmal durchgeführte wurden, durch Optimierung der Versuchsbedingungen durchaus steigerungsfähig.

1. Umsetzung mit Olefinen

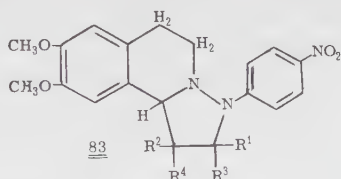
Die Reaktion von 82 mit Styrol erbrachte nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur neben viel Ausgangsmaterial nur 20% des Addukts 83a. Durch mehrstündige Reaktion in siedendem Acetonitril konnte die Ausbeute auf 83% gesteigert werden. Die Struktur des einheitlichen Reaktionsprodukts entspricht der des Styroladdukts 37c (S. 18). Dies geht aus einem Vergleich der NMR-Daten beider Verbindungen hervor (Tabelle 11, vgl. auch S. 23).

Tabelle 11: NMR-Daten⁴⁶ der Styroladdukte 37c und 83a

							
	τ	Integr.	J		τ	Integr.	J
H _a	5.26 q	1H	12.5/6	H _a	5.30 q	1H	12.5/6.5
H _b	7.62 m	2H	?	H _b	7.63 m	1H	6.5/17.5
H _{b'}	7.10 m		?	H _{b'}	?		
H _c	4.77 q	1H	8.5/1.5	H _c	4.76 q	1H	6/2
H _d	6.5-7.5 m	4H	?	H _d	6.8 m	4H	?
H _e	-			H _e	6.15, 6.23 s	6H	-

Ein einheitliches Addukt der Konstitution 83b (80% Ausb.) ging, wie das NMR-Spektrum⁴⁶ lehrt, auch aus der Umsetzung von 82 mit 1,1-Diphenyläthylen hervor. Das 10b-Proton erscheint als Quadruplett bei τ 5.03 mit $J = 11.2$ und 7 Hz. Die 1-Methylensignale sind wegen Überschneidung mit denen der Äthylenbrücke (C^5 , C^6) nicht genau lokalisierbar. Jedoch beweist die Aufspaltung des 10b-Protonensignals eindeutig die Nachbarschaft einer Methylengruppe, so daß die 2-Diphenyl-Verbindung vorliegen muß.

Tabelle 12: 8,9-Dimethoxy-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinoline aus 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imin und Olefinen.

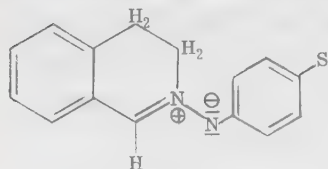


Formel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	%Ausb.	Schmp.
<u>83a</u>	C ₆ H ₅	H	H	H	83	213 ⁰
<u>83b</u>	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	80	232 ⁰ (Zers.)
<u>83c</u>	H	CO ₂ CH ₃	H	H	85	212 ⁰
<u>83d</u>	CO ₂ CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	83	157 ⁰
<u>83e</u>	H	H	-CO-N(C ₆ H ₅)-CO-		91	252-253 ⁰ (Zers.)
<u>83f</u>	H	CN	H	H	93	215 ⁰ (Zers.)

Acrylsäure-methylester reagierte mit dem Dipolgenerator 82 in 85proz. Ausbeute zum einheitlichen Addukt 83c. Das Kernresonanzspektrum⁴⁶ zeigt als einziges, für die Strukturzuordnung verwertbares Signal lediglich das des 10b-Protons als Dublett bei τ 5.37 mit einer Kopplungskonstante von 8.5 Hz. Ein weiteres Multipllett-Signal (τ 6.0) ist wohl den Methylenprotonen in Stellung 2 zuzuordnen. Die Ester-Methylgruppe absorbiert als Singulett bei τ 6.66.

Aus den bisher gesammelten Daten (Tabelle 8, S. 51) geht hervor, daß das 10b-Protonensignal durch eine benachbarte Methylen-Gruppierung in Position 1 stets zum Quadruplett aufgespalten wird. Ein Dublett für das 10b-Proton läßt also auf ein benachbartes H-Atom in Stellung 1 schließen, so daß die Methoxycarbonyl-Funktion also ebenfalls in Position 1 zu lokalisieren ist.

Acrylsäure-methylester wurde vom 1,3-Dipol 81 also mit umgekehrter Orientierung, wie die eingangs diskutierten phenylkonjugierten Olefine, aufgenommen. Dieses Ergeb-



3

b: S = H

c: S = NO₂

nis steht im Einklang mit chemischen Struktur-Befunden von R. GRASHEY bei analogen Addukten der Azomethinimine 3⁷.

Die Reaktion der Methoxyverbindung 82 mit Fumarsäure-dimethylester lieferte 83% des Pyrazolidins 83d. Im Gegensatz zur analogen Umsetzung des Azomethinimins 3c mit Dimethylfumarat⁷ wurde hier ein einheitliches, scharf schmelzendes Produkt isoliert.

91% 83e gingen aus der Umsetzung von 82 mit N-Phenyl-maleinimid hervor.

Acrylnitril wurde von 81 in 93proz. Ausbeute zum 1-Cyano-pyrazolidino-isochinolin 83f aufgenommen. Das 10b-Proton erscheint im NMR-Spektrum⁴⁶ als Dublett bei τ 5.52 (J : 6.5 Hz), womit (vgl. S. 59) die Orientierung festgelegt sein dürfte. Die restlichen Signale überlagern sich so ungünstig, daß mit den verfügbaren Mitteln keine weitere Auflösung möglich erschien. Auch Entkopplungsversuche führten zu keinen verwertbaren Ergebnissen.

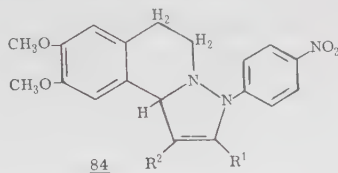
Die oben abgeleitete Struktur 83f des Reaktionsprodukts steht im Einklang mit chemischen Befunden bei den Acrylnitril-Addukten anderer Dihydroisochinolin-N-arylimine⁷.

2. Additionen an die CC-Dreifachbindung

Die Umsetzung von 82 mit Phenylacetylen lieferte neben viel schwarzem Teer lediglich 36% des 2³-Pyrazolins 84a. Das Kernresonanzspektrum^{4b} ist dem des auf S. 37 beschriebenen Analogen 58 sehr ähnlich. Das 10b-Proton absorbiert als Dublett bei τ 4.15 ($\underline{58}$: τ 4.16) und koppelt mit dem 1-Proton, das bei τ 4.63 ($\underline{58}$: τ 4.48) gleichfalls als Dublett auftritt (J 1.5 Hz; $\underline{58}$: 2.3 Hz). Die Konstitution als 2-Phenyl-pyrazolino-isochinolin 84a ist somit recht eindeutig bewiesen.

Phenyl-propionsäure-äthylester reagierte mit 82 unter Bildung von 65% 84b. Die Strukturzuordnung stützt sich auf das IR-Spektrum, dessen verhältnismäßig langwellige CO-Schwingung (1690/cm), wie auf S. 42 bereits ausführlich diskutiert, ein konjugiertes Enamino-Carbonyl-System nahelegt.

Tabelle 13: 8,9-Dimethoxy-3-(p-nitrophenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinoline aus 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imin und Alkinen



Formel Nr.	R ¹	R ²	%Ausb.	Schmp.	R ² -CO-Absorption
<u>84a</u>	C ₆ H ₅	H	36	234-235 ⁰ (Zers.)	-
<u>84b</u>	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	65	155 ⁰	1690/cm
<u>84c</u>	H	CO ₂ CH ₃	86	171 ⁰	1680/cm

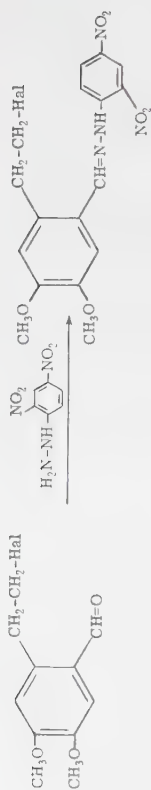
Gleiches gilt für das Addukt 84c des Propiolsäure-methylesters (86% Ausbeute). Die Carbonyl-Funktion absorbiert hier bei 1680/cm; das Cycloaddukt muß also als 1-Methoxycarbonyl-Abkömmling angesprochen werden. Diesen Schluß bestätigt auch das Kernresonanzspektrum⁴⁶, das für die beiden Protonen in Position 2 und 10b zwei Singulett-Signale bei τ 3.34 und 4.22 zeigt.

Auch an dieser Stelle sei kurz erwähnt, daß R. GRASHEY⁷ bei den Phenyl- und Alkoxy-carbonyl-alkin-Addukten anderer Dihydroisochinolin-N-arylimine auf Grund chemischer Befunde zu ganz analogen Schlüssen kam.

III. Intramolekulare Stabilisierung des 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-(2'.4'-dinitrophenyl)-imins

Die unter I. beschriebenen (S. 56) 3,4-Dimethoxy-6-[β -(halogenäthyl)]-benzaldehyde 78a und 78b reagierten mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 48 bzw. 59proz. Ausbeuten zu den Hydrazonen 85a und 85b. Während der Chloräthyl-Abkömmling 85b beim Erhitzen bis zum Zersetzungspunkt unverändert blieb, ging die Bromäthyl-Verbindung 85a bei 180⁰ (Farbwechsel von rot nach gelb) unter intramolekularer Alkylierung in das Dihydroisochinolinium-salz 86 über. Der Deprotonierung mit Triäthylamin zum Azomethinimin schloß sich, wie bei anderen Dihydroisochinolin-N-(o-nitroaryl)-iminen⁵⁸ die Cyclisierung zum Benzotriazol-oxid 87 (85%) in rascher Folge an.

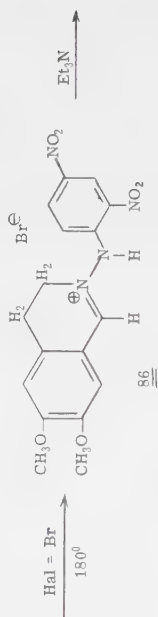
Der unten skizzierte Chemismus erscheint plausibel, die mechanistischen Einzelheiten bedürfen allerdings noch der Klärung.



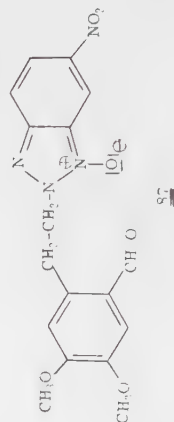
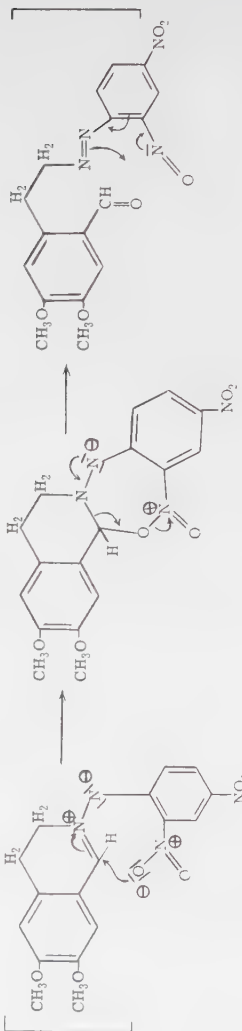
78

a: Hal = Br
b: Hal = Cl

85



86

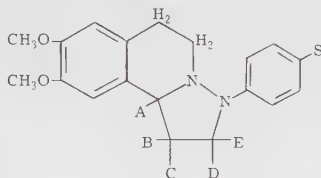


87

IV. Kernresonanzspektren

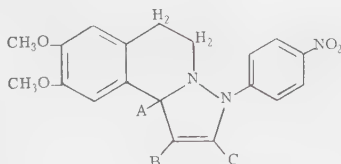
Die NMR-Werte verschiedener 8,9-Dimethoxy-pyrazolo-isochinoline wurden im vorangegangenen Text z. T. ausführlich diskutiert. Um jedoch den Überblick zu erleichtern, seien sie hier nochmals tabellarisch zusammengefaßt.

Tabelle 14: Kernresonanzdaten⁴⁶ einiger 8,9-Dimethoxy-3-aryl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinoline
Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett



Formel Nr.	S	A	B	C	D	E	H ⁵ , H ⁶	CH ₃ O	J
<u>76b</u>	H	H q 5.83	H m 7.56	H ?	H ?	H ?	m 7.1	6.15; 6.19	J _{AB} = 11; J _{AC} = 7
<u>83a</u>	NO ₂	H q 5.30	H m 7.63	H ?	H q 4.76	C ₆ H ₅	m 6.8	6.15; 6.23	J _{AB} = 12; J _{AC} = 6.5 J _{BE} = 6; J _{CE} = 2
<u>83b</u>	NO ₂	H q 5.03	H ?	H ?	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	m 6.8	6.13; 6.15	J _{AB} = 11.2; J _{AC} = 7
<u>83c</u>	NO ₂	H d 5.37	CO ₂ CH ₃ s 6.66	H ?	H m 6.0 (?)	H	m ?	6.13	J _{AC} = 8.5
<u>83f</u>	NO ₂	H d 5.52	CN	H ?	H ?	H ?	m 6.9	6.15; 6.16	J _{AC} = 6.5

Tabelle 15: Kernresonanzdaten⁴⁶ einiger 8,9-Dimethoxy-3-(p-nitrophenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinoline
Abk. wie Tabelle 14



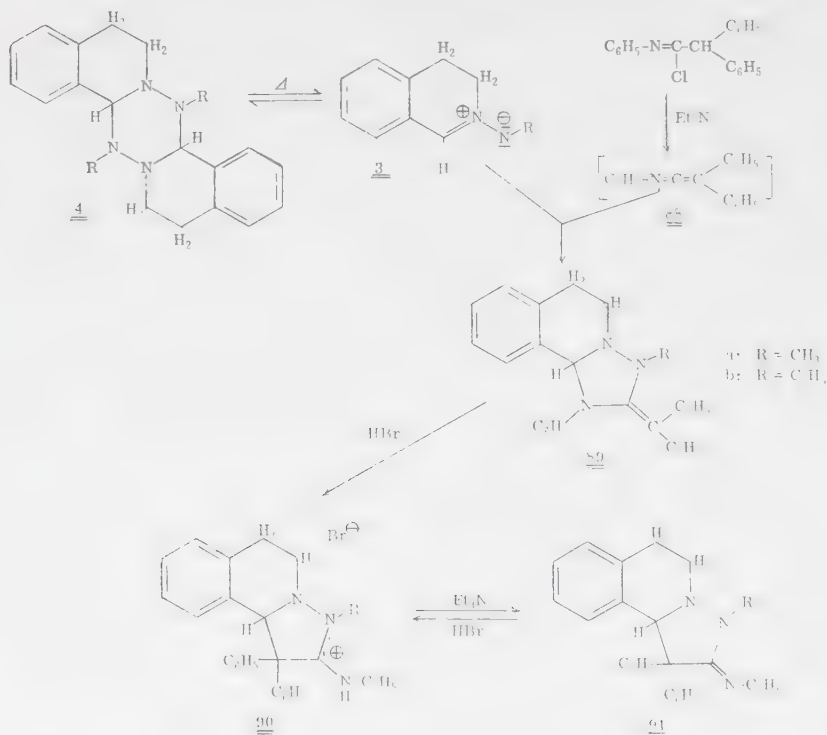
Formel Nr.	A	B	C	H ⁵ , H ⁶	CH ₃ O	J
<u>84a</u>	H d 4.15	H d 4.63	C ₆ H ₅	m 6.75	s 6.13	J _{AB} = 1.5
<u>84c</u>	H s 4.22*	CO ₂ CH ₃ s 6.28	H s 3.34*	m 7.0	s 6.03; 6.11	-

* Signalzuordnung unsicher

E. Säurekatalysierte Umlagerung bei 1, 2, 3, 5, 6, 10b-Hexahydro-s-triazolo-
[5, 1-a]isochinolininen

Aus der Vereinigung des 3, 4-Dihydroisochinolino-2-methyl-imins (3a) mit Diphenylketen-N-phenylimin (88) gingen 82% einer Verbindung $C_{30}H_{27}N_7$ hervor; dieser Summenformel gehorchen die beiden Isomeren 89a und 91a.

Beide Reaktionspartner wurden in situ bereitet; das Ketenenimin war durch Dehydrohalogenierung von N-Phenyl-diphenylacetimid-chlorid⁵⁹ mit Triäthylamin zugänglich, das Azomethinin 3a wurde aus dem Gleichgewicht mit seinem Dimeren 4a¹² abgefangen.

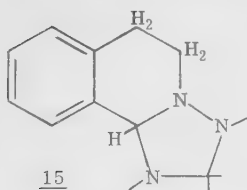


In ganz analoger Weise war schon früher das Cycloaddukt $C_{35}H_{29}N_3$ aus Dihydroisochinolin-N-phenylimin 3b und Diphenylketen-N-phenylimin in Ausbeuten bis zu 94% gewonnen worden⁶⁰.

Wurden die Verbindungen 89 mit äquivalenten Mengen einer Säure protoniert, so konnten nach vorübergehendem Auftreten einer tiefroten Färbung die Salze 90 isoliert werden, welche sich zu den Isomeren 91 der Startkomponenten 89 deprotonieren ließen.

Wir vermuten in den Primäraddukten die Methylen-triazolidine 89, bei den Umlagerungsprodukten sollte es sich demnach um die Pyrazolidin-anile 91 handeln. Schon an dieser Stelle sei betont, daß eine endgültige Sicherung dieser Zuordnung wünschenswert bleibt.

Es ist bekannt, daß die CN-Doppelbindung kumulierter Systeme (Isocyanate, Isothiocyanate, Carbodiimide) von Dihydroisochinolin-N-iminen besonders leicht aufgenommen



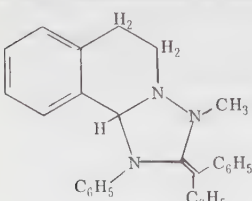
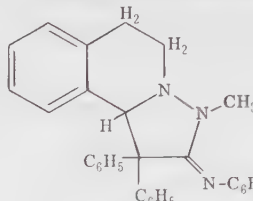
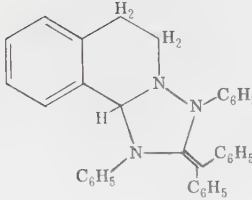
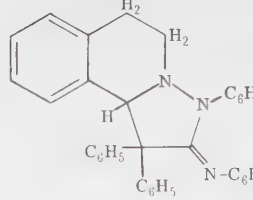
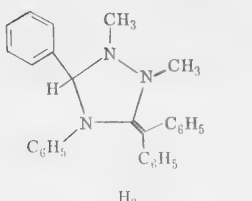
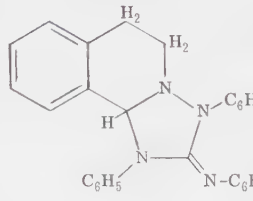
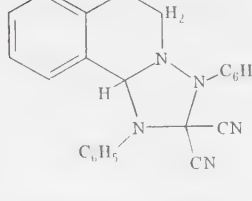
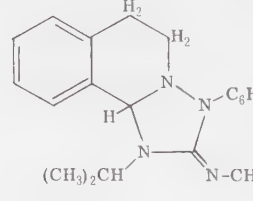
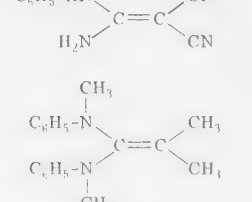
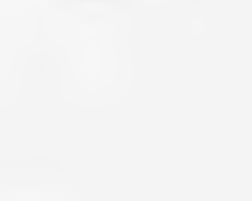
wird. Selbst "normale" SCHIFF-Basen reagieren mit Azomethinimininen dieses Typs meist außerordentlich glatt zu Triazolidino-isochinolininen 15⁷. Interesse beansprucht in diesem Zusammenhang auch eine Beobachtung von SINGH⁶¹, nach der Diphenylnitrilimin Cinnamyliden-anilin an der CN-Doppelbindung aufnimmt. Auch aus sterischen Gründen

sollte der Weg zu 89 geschwindigkeitsmäßig einen Vorzug genießen.

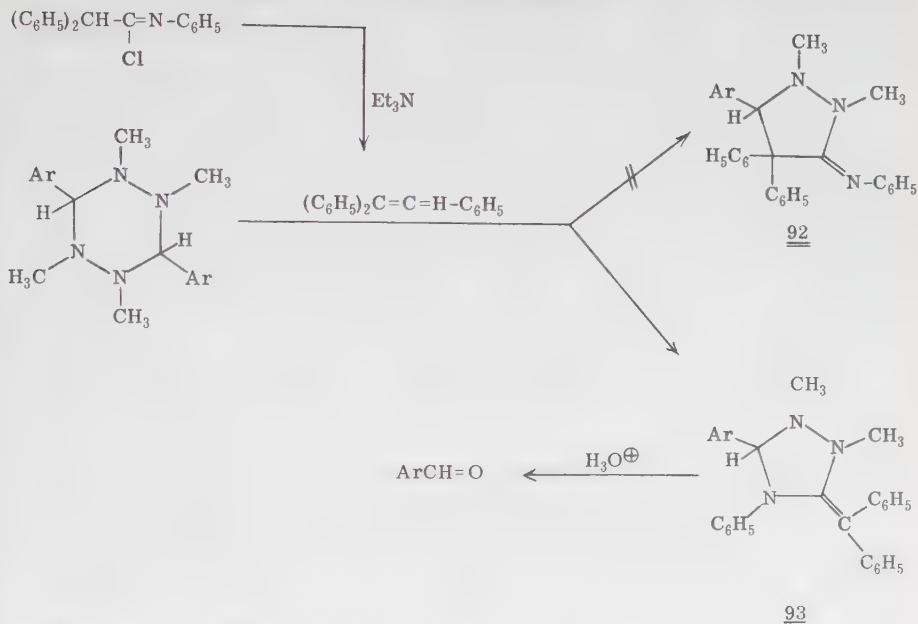
Die Triebkraft für die Umlagerung mag man in der Bildung des Amidin-Systems aus einem Keten-aminal, verbunden mit einem weiteren Gewinn an σ -Bindungsenergie, sehen.

Die IR-Spektren der fraglichen Systeme sind wenig aussagekräftig, da erwartungsgemäß beide Systeme starke Banden im Bereich $1550-1650\text{ cm}^{-1}$ aufweisen. Die Daten sind in Tabelle 16 mit denen einiger Vergleichssubstanzen zusammengestellt.

Tabelle 16: IR-Daten von verschiedenen Keten-aminalen und Aminiden

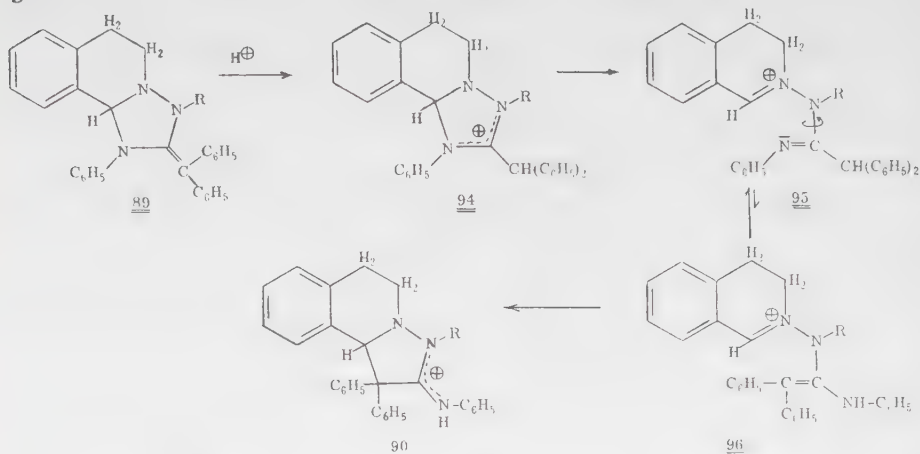
Verbindung	$\bar{\nu}$ C-C (cm ⁻¹)	Verbindung	$\bar{\nu}$ C-N (cm ⁻¹)
	1613		1639
	1612 ⁶⁰		1643 ⁶⁰
	1607 ⁴⁹		1655 ⁷
	1582		1672 ⁷
	1571 ⁶²		
	1665 ⁶³		

O. WUNDERLICH⁴⁹ ließ Diphenylketen-N-phenylimin mit C-Aryl-N,N'-dimethyl-azomethinimininen, in situ aus den entsprechenden Dimeren bereitet, reagieren. Daß den in 52-71proz. Ausbeuten isolierten Addukten die Methylen-triazolidin-Konstitution 93



zukommt, wurde aus der im sauren Medium glatt verlaufenden Hydrolyse unter Bildung von $\text{Ar}-\text{CH}=\text{O}$ geschlossen, die für die cyclische Aminal-Struktur 93, aber gegen 92 spricht. Offensichtlich läuft hier die Hydrolyse der Umlagerung geschwindigkeitsmäßig den Rang ab. Die gegenüber vergleichbaren monocyclischen Systemen wesentlich größere Hydrolysebeständigkeit der Azolo-isochinolin-Abkömmlinge, z. T. wohl durch den "Klammereffekt" der Äthylenbrücke bestimmt, wurde schon wiederholt konstatiert^{7,11}. Vermutlich ist die starke "Abschirmung" der reaktiven Zentren des Moleküls durch den Isochinolinring und vier Aryl-Liganden auch für die bemerkenswerte Reaktionsträgheit des eingehender untersuchten⁶⁰ Phenyl-Abkömmlings 91b verantwortlich. So blieben Versuche zur Hydrolyse des Moleküls in saurem oder alkalischem Medium, selbst unter energischen Bedingungen, ohne Erfolg. Von der Wirksamkeit der sterischen Blockade überzeugen auch die Beobachtungen P. LAURS¹¹, dem die katalytische Hydrierung der Styrol-Addukte 37, 38 nur unter drastischen Bedingungen möglich war (vgl. S. 18).

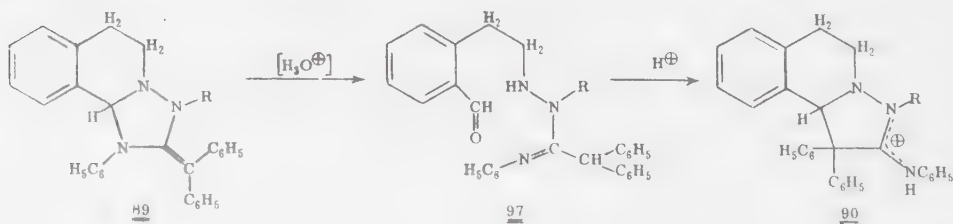
Eingehenderen Studiums bedarf auch noch der Chemismus der Umlagerungsreaktion von 89 zu 90 / 91. Das im folgenden diskutierte Schema muß noch als reichlich spekulativ gelten.



Als einleitenden Schritt vermuten wir eine C-Protonierung des cyclischen Keten-aminals⁶⁴ zum Triazoliniumion 94. Ob die vorübergehende Rotfärbung evtl. auf einen π -Komplex (wie er etwa bei Tetraaminoäthylen häufig beobachtet wird⁶⁵) zurückgeht, sei dahingestellt; eine intermediäre Bildung der gleichfalls gefärbten Azomethinimine 3 ist jedenfalls unter den Bedingungen der Umlagerungsreaktion nicht denkbar. Aus einer Lösung der 1-10b-Bindung sollte das Isochinoliniumsalz 95 mit freier Drehbarkeit um die CN-Bindung hervorgehen. Über eine geringe Gleichgewichtskonzentration an 96 könnte dann die Cyclisierung zu 90 erfolgen.

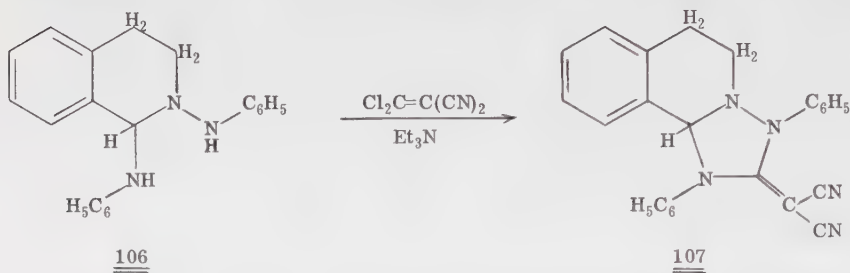
Ähnliche Imin-Enamin-Tautomeriephänomene finden in jüngster Zeit zunehmendes Interesse⁶⁶; einen "klassischen" Fall birgt der Bildungsmechanismus des ALDERSchen "N₄-Körpers" aus Cyclopenten und Phenylazid⁶⁷.

Weniger wahrscheinlich erscheint uns, wie schon oben angedeutet, eine intermediäre Aufspaltung der Aminoal-Funktion (1.10b.4) der Triazol-Abkömmlinge 89 zu 97.



Das Reaktionsprodukt (71%) war mit dem Salz 90a identisch: die Deprotonierung mit Triäthylamin lieferte 80% des Phenylimino-pyrazolo-isochinolins 91a.

Das 2-Dicyanomethylen-s-triazolidino-isochinolin 107 konnte durch Kondensation von 1, 2-Dianilino-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin 106¹¹ mit 1, 1-Dichlor-2, 2-dicyanoäthylen dargestellt werden.



Die Verbindung konnte jedoch mit Säuren nicht wie die Diphenylmethylen-Abkömmlinge 89 zu einem Imino-pyrazol umgelagert werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Darstellung der Ausgangsmaterialien

I. Hydrazidhalogenide

1. [o-(β-Bromäthyl)]-benz-(p-nitrophenylhydrazid)-bromid (20)

a) [o-(β-Bromäthyl)]-benzaldehyd⁵

b) [o-(β-Bromäthyl)]-benzaldehyd-p-nitrophenylhydrazon (19)⁷

Eine Lösung von 22,40 g (146,2 mMol) p-Nitrophenylhydrazin in 160 ml konz. Schwefelsäure wurde vorsichtig mit 320 ml Eiswasser und 200 ml Äthanol verdünnt. In die noch warme Lösung ließ man unter schnellem Rühren 46,68 g (203,5 mMol) [o-(β-Bromäthyl)]-benzaldehyd einfließen. Das orangegelbe kristalline Reaktionsprodukt wurde nach 10 min. Weiterrühren abgesaugt und mit Wasser und Methanol gewaschen; 64,30 g (91%) gelbes Kristallpulver mit Schmp. 110-113⁰. (Lit.⁷; Schmp. 114-116⁰). Das Material war rein genug für die weitere Umsetzung.

c) [o-(β-Bromäthyl)]-benz-(p-nitrophenylhydrazid)-bromid (20)

56,90 g (163,5 mMol) 19 wurde in 200 ml Eisessig suspendiert und unter Rühren mit einer Lösung von 32,00 g (200,00 mMol) Brom in 100 ml Eisessig versetzt. Nach 18 stdg. Rühren bei Raumtemp. saugte man das gelbe Reaktionsprodukt ab und wusch mit Eisessig, Wasser und Äthanol; 44,10 g (63%) gelbes Rohprodukt mit Schmp. 116-122⁰. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äthanol konnten 39,10 g (56%) 20 isoliert werden, das bei 124-126⁰ schmolz.

$C_{15}H_{13}Br_2N_3O_2$ Ber. C 42,18 H 3,07 N 9,84

(427,1) Gef. C 42,57 H 3,18 N 9,50

Nach einiger Zeit kristallisierten aus der Mutterlauge noch 3,46 g (5%) orangegelben Materials, das sich bei 140-145⁰ ohne zu schmelzen in ein gelbes Produkt mit Schmp. 217-218⁰ umwandelte. Es wurde aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert, zeigte aber keine Änderung des Schmelzbereichs mehr. Dabei handelt es sich um das Isomere 22, bei dem die Bromierung an einem der Arylkerne stattgefunden hatte.

$C_{15}H_{13}Br_2N_3O_2$ Ber. C 42,18 H 3,07 N 9,84

(427,1) Gef. C 42,36 H 3,05 N 9,52

Cyclisierung des Hydrazons 22 zum Dihydroisochinolinium-bromid 23

2.51 g (5.88 mMol) 22 wurden 1 Tag in Äthanol rückfließend erhitzt: 2.485 g (99%) 23 als gelbe Kristalle, Schmp. 218-219⁰.

$C_{15}H_{13}BrN_3O_2$]Br Ber. C 42.18 H 3.07 N 9.84

(427.1) Gef. C 42.17 H 3.07 N 9.85

Methanol-Addukt 25

213 mg (0.5 mMol) 23 wurden in 5 ml Methanol suspendiert und unter Rühren mit 100 mg (1 mMol) Triäthylamin versetzt; vorübergehende Tieftrotfärbung der Reaktionsmischung. Nach 2stdg. Rühren wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Benzol aufgenommen und vom Triäthylammonium-bromid abgesaugt. Der Eindampfrückstand lieferte mit Methanol 160 mg (84%) 25 als fahlgelbe Kristalle; Schmp. 145-148⁰ (Zers.). Die Analysenprobe (aus Methylenchlorid/Methanol) schmolz bei 146-148⁰ unter Zersetzung.

$C_{16}H_{16}BrN_2O_3$ Ber. C 50.81 H 4.27 N 11.12

(378.2) Gef. C 50.78 H 4.35 N 11.13

2. Benz-(p-nitrophenylhydrazid)-chlorid (46)⁵⁰

II. 3,4-Dihydroisochinolin-N-imin-Generatoren

1. 2-(p-Nitro-phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-bromid (2c)⁷

2. 1-Methoxy-2-(p-nitro-phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (59)⁷

3. 7,15-Dimethyl-Py-octahydro-diisochinolino[1,2-c:1',2'-f]sym-hexahydro-tetrazin (4a)¹²

III. Deuterierte Dipolarophile

1. α , β -Dideuterostyrol

a) trans- β -Deuterostyrol⁴²

Einer Suspension von 13.20 g (0.54 g-Atom) Magnesiumspänen in 50 ml absol. Tetrahydrofuran wurden im Stickstoffstrom und unter Rühren 35.20 g (192 mMol) trans- β -Bromstyrol und 32.60 g (288 mMol) Äthylbromid in 160 ml absol. Tetrahydrofuran binnen 2 1/4 Stdn. so zugetropft, daß die Innentemperatur zwischen 22⁰ und 26⁰ blieb. Anschließend rührte man noch 50 Min. bei Raumtemp. und verdünnte dann mit 50 ml absol. Äther. Nun wurde eine Lösung von 10.0 g (500 mMol) Deuteriumoxid in 50 ml absol. Tetrahydrofuran so eingetropft, daß die Temperatur der Reaktionsmischung 20⁰ nicht überschritt, worauf noch 20 Min. ohne Kühlung weitergerührt wurde. Schließlich

hydrolisierte man mit 100 ml eiskalter, gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennte die organische Phase ab und ätherte die wäßrige Schicht mehrmals aus. Die vereinigten organischen Lösungen wurde im Kühschrank über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. destilliert: 11.40 g (56%) farbloses Öl mit Sdp. 33.5-36°/11 Torr. (Lit. ⁴²; Sdp. 33.6°/10 Torr).

Das Produkt wurde durch sein NMR-Spektrum ⁴⁶ (CCl₄) identifiziert (τ in ppm).

2.75 m 5H (aromat. H)

3.30 m 1H (α -H)

4.40 d 0.84H J = 18Hz(β -cis-H)

4.85 d 0.16H J = 11Hz(β -trans-H)

Das erhaltene Material stellt also ein Gemisch aus 84% trans- und 16% cis- β -Deuterostyrol dar.

b) erythro-1,2-Dibrom-1-phenyl-2-deuteroäthan ⁴³

Der Lösung von 26.75 g (254.5 mMol) trans- β -Deuterostyrol in 70 ml Schwefelkohlenstoff wurden unter Eiskühlung und Rühren 40.80 g (255 mMol) Brom in 70 ml CS₂ zuge- tropft. Nach dem Einengen i. Vak. kamen aus Methanol durch Animpfen bei -18° 23.65 g (35%) farblose Kristalle vom Schmp. 64-65°, die ohne Reinigung weiterverarbeitet wurden (Lit. ⁴³; Schmp. 72-73°).

c) α -Brom-trans- β -deuterostyrol ^{44,45}

Eine auf 45° erwärmte Lösung von 12.72 g (48.2 mMol) erythro-1,2-Dibrom-1-phenyl-2-deuteroäthan in 200 ml Äthanol wurde unter Rühren mit 63.6 ml (127 mMol) einer, ebenfalls auf 45° gebrachten, 2n äthanolischen Kalilauge versetzt, die Mischung 10 Min. bei 55-57° gehalten und dann rasch auf 0° gekühlt. Nach dem Absaugen des ausgefallenen KBr engte man i. Vak. ein, nahm den Rückstand mit wenig Wasser auf und extrahierte 6mal mit je 50 ml Äther. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser ge- waschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. destilliert: 5.32 g (60%) gelbliches Öl, Sdp. 84-88°/12 Torr (Lit. ⁴⁵; Sdp. 81-86°/9 Torr).

d) α - β -Dideuterostyrol

Einer Suspension von 1.98 g (31mg-Atom) Magnesiumspäen in 5 ml absol. Tetrahydrofuran wurden unter Rühren 5.32 g (23.9 mMol) α -Brom-trans- β -deuterostyrol und 4.80 g (42.5 mMol) Äthylbromid in 35 ml absol. Tetrahydrofuran so zuge- tropft, daß die Innentemperatur 22° nicht überstieg. Man rührte nun 50 Min. bei Raumtemp. und verdünnte dann mit 10 ml absol. Äther. Unter Außenkühlung wurden 2.50 g (1.25 mMol)

Deuteriumoxid, gelöst in 10 ml absol. Tetrahydrofuran, so zugeführt, daß die Reaktionstemperatur unter 22° blieb. Nach weiterem 20min. Rühren bei Raumtemp. erfolgte völlige Hydrolyse mit 40 ml gesättigter, eiskalter Ammoniumchloridlösung. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther extrahiert und der über MgSO₄ getrocknete Auszug i. Vak. destilliert. Man erhielt bei 50-60° Badtemp. /13 Torr 1,84 g (60%) farbloses α - β -Di-deuterostyrol.

Die Identifizierung des Produkts erfolgte durch das NMR-Spektrum⁴⁶ (CCl₄).

2.75 m 5 H (aromat. H)

4.40 m 0.5 H (β -cis-H)

4.85 m 0.5 H (β -trans-H)

Das erhaltene Material stellt also ein etwa 1:1-Gemisch von cis- und trans- α , β -Di-deuterostyrol dar.

2. β -Deuterophenylacetylen

Einer Suspension von 1,485 g (61 mg-Atom) Magnesiumspänen in 15 ml absol. Äther wurden 5,995 g (52.6 mMol) Äthylbromid unter Rühren so zugetropft, daß die Mischung stets im Sieden blieb. Nachdem noch 5 Min. unter Rückfluß gekocht worden war, ließ man 5,10 g (50.0 mMol) Phenylacetylen in 15 ml absol. Äther zufließen und kochte anschließend so lange, bis keine Gasentwicklung mehr festzustellen war (ca. 1 Stde.). Darauf wurde das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit 2 g (100 mMol) Deuteriumoxid und, nach dem Abklingen der ziemlich lebhaften Reaktion, mit 20 ml 2n Salzsäure hydrolysiert. Nach der üblichen Aufarbeitung verblieben 2,70 g (52%) schwach gelbliches Öl, das ohne Reinigung verarbeitet wurde.

Die Identität des Produkts folgte aus seinem NMR-Spektrum⁴⁶ (CCl₄)

2.64 m 5 H (aromat. H)

7.06 s 0.3 H (β -H)

Das Material weist also einen Deuterierungsgrad von etwa 70% auf.

IV. 1-Aryl-pyrazolidin-3-one

1. 1-Phenyl-pyrazolidin-3-on (72a)⁶⁸

a) 1-Phenyl-3-amino-2²-pyrazolin (71a)⁶⁸

b) 1-Phenyl-pyrazolidin-3-on (72a)⁶⁸

2. 1.5-Diphenyl-pyrazolidin-3-on (72b)⁶⁸

a) 1.5-Diphenyl-3-amino-2²-pyrazolin (71b)⁶⁸

b) 1.5-Diphenyl-pyrazolidin-3-on (72b)

3. Versuche zur Darstellung von 1-(p-Nitrophenyl)-pyrazolidin-3-on⁵⁶

a) β -Hydroxypropionsäure-(p-nitrophenyl)-hydrazid⁵⁶

Die Lösung von 6,60 g (43,1 mMol) p-Nitrophenylhydrazin und 4,56 g (63,4 mMol) β -Propiolacton in 300 ml Acetonitril wurde 2 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt und anschließend 30 Min. rückfließend gekocht. Nach der Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. filen aus Essigester 7,77 g (80%) gelbliche Kristalle mit Schmp. 175-176⁰. Umkristallisieren aus Äthanol steigerte den Schmp. auf 176-177⁰ (Lit.⁵⁶; Schmp. 174-175⁰).

b) 1-(p-Nitrophenyl)-pyrazolidin-3-on⁵⁶

Eine Suspension von 438 mg (1,94 mMol) β -Hydroxypropionsäure-(p-nitrophenyl)-hydrazid und 86 mg (0,50 mMol) p-Toluolsulfonsäure in 30 ml Xylol wurde 90 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei sich ein rotbraunes Öl abschied. Nach dem Erkalten verdünnte man mit 20 ml Petroläther (Sdp. 40-80⁰), dekantierte und extrahierte das zurückgebliebene Öl mit mehreren Portionen heißen Essigesters. Die Extrakte wurden i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit Äthanol zur Kristallisation gebracht: 80 mg (20%) rotbraune Kristalle mit Schmp. 200-208⁰. Nach Umlösen aus Methanol schmolzen die gelbbraunen Kristalle bei 207-209⁰ (Zers.) (Lit.⁵⁶; Schmp. 212-214⁰).

IR (KBr): CO 1690/cm

Bei weiteren Versuchen konnte diese Ausbeute nicht mehr erreicht werden. Auch Variation des Lösungsmittels (Benzol, Acetanhydrid, Thionylchlorid) führte nicht zum erwarteten Produkt.

Die Umsetzung von Phenylpropionsäure-äthylester mit p-Nitrophenyl-hydrazin lieferte nicht das erwartete 1,5-Diaryl-pyrazolon-(3), sondern ein Produkt, das mit dem von v. AUWERS und H. MAUSS⁶⁹ dargestellten 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-pyrazolon-(5) identisch war.

V. β -Aryl-äthylhalogenide 73

1. β -Phenyl-äthylchlorid (73a) ⁷⁰
2. β -Phenyl-äthylbromid (73a) ⁷¹
3. β -(3, 4-Dimethoxyphenyl)-äthylchlorid (73b) ^{72,73}

a) Homoveratrumsäure-äthylester ⁷⁴

Ein Gemisch von 24,00 g (122,4 mMol) Homoveratrumsäure (Fluka), 30 g (650 mMol) Äthanol, 0,35 ml konz. Schwefelsäure und 200 ml Chloroform wurde am Wasserabscheider so lange unter Rückfluß gekocht, bis sich kein Wasser mehr bildete (ca. 4 Stdn.). Danach wurde i. Vak. eingengt, mit Chloroform aufgenommen und mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen. Schließlich engte man unter vermind. Druck ein und destillierte i. Vak.: 25,10 g (91%) farbloses Öl, Sdp. 170-174⁰/12 Torr (Lit. ⁷⁴; Sdp. 159-160⁰/5 Torr).

b) Homoveratrylalkohol (77) ⁷⁵

Einer Suspension von 2,70 g (71 mMol) Lithium-aluminiumhydrid in 150 ml absol. Äther ließ man unter Rühren langsam 28,10 g (125 mMol) Homoveratrumsäure-äthylester in 50 ml absol. Äther zufließen. Die Reaktionsmischung wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, schließlich im Eisbad gekühlt und zunächst durch Zutropfen von Eiswasser, dann von 2n H₂SO₄ hydrolysiert. 4täg. Perforation mit Äther und Vakuumdestillation ergaben 22,50 g (98%) Homoveratrylalkohol, Sdp. 169-173⁰/12 Torr, der im Kühler erstarrte; Schmp. 44-47⁰ (Lit. ⁷⁵; Schmp. (aus Äther) 42-43⁰; Sdp. 178⁰/16 Torr).

c) Homoveratrylchlorid (73b)

α) Verfahren mit Thionylchlorid ⁷²

10,00 g (55,0 mMol) 77 wurden in 20 ml Chloroform unter Eiskühlung und Rühren langsam mit 10,00 g (84,0 mMol) Thionylchlorid in 20 ml Chloroform versetzt. Nach 30 min. Rühren unter Kühlung erhitzte man auf Rückflußtemp. und kochte noch 2 Stdn. Nach dem Einengen i. Vak. wurde mit Chloroform aufgenommen und mit festem Natriumbicarbonat versetzt. Man saugte vom Natriumchlorid ab und destillierte im Hochvakuum: 8,35 g (75%) farbl. Öl mit Sdp. 98-100⁰/10⁻⁴ Torr. Nach 2wöch. Stehen erfolgte Kristallisation: farbl. Nadeln, Schmp. 44-49⁰ (Lit. ⁷²; Sdp. 114-116⁰/0,3 Torr. Schmp. 52-53⁰).

β) Verfahren mit Phosphorpentachlorid ⁷³

Eine Suspension von 2,10 g (10,2 mMol) Phosphorpentachlorid in 10 ml Chloroform wurde unter Rühren mit einer Lösung von 1,82 g (10,0 mMol) 77 in 5 ml Chloroform versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach mehrmaligem Ausschütteln der Reaktions-

Mischung mit Wasser wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert: 1.47 g (73%) Homoveratrylchlorid (73b).

4. β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylbromid ⁷⁶

Die Umsetzung von 77 mit Phosphortribromid in Benzol und ohne Lösungsmittel brachte stets durch Ausgangsmaterial verunreinigte Produkte, die wegen der Ähnlichkeit der Siedepunkte sehr schwer zu reinigen waren, so daß auf die Verwendung dieses Halogenids verzichtet wurde.

5. β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyljodid (73c) ⁷²

Die Lösung von 19.20 g (95.5 mMol) 73b in 170 ml Methyl-äthylketon wurde mit 17.20 g (115 mMol) trockenem Natriumjodid 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Einengen i. Vak. nahm man mit Äther auf und trennte vom anorg. Rückstand. Das nach Abziehen des Äthers verbleibende Öl erstarrte nach einigen Tagen (Schmp. 43-47°) und konnte aus Petroläther umkrist. werden: 22.90 g (82%) farbl. Nadeln mit Schmp. 55-57° (Lit. ⁷²; Schmp. 45-47°).

VI. 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-arylimin-Generatoren

1. 1,6,7-Trimethoxy-2-(p-nitro-phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (82)

a) 3,4-Dimethoxy- γ -6-(β -halogenäthyl)-benzaldehyd-(p-nitrophenyl)-hydrazone 79

α) Brom-Derivat 79a

Einer Lösung von 1.94 g (10.0 mMol) 6,7-Dimethoxy-isochroman ⁷⁷ in 20 ml absol. Chloroform wurden unter Rühren und Belichtung (200 W-Lampe) langsam 1.70 g (10.5 mMol) Brom in 2 ml Chloroform zugetropft; durch die Bestrahlung erwärmte sich die Reaktionsmischung auf Rückflußtemperatur. Einengen und Destillation i. Vak. brachte 1.15 g (42%) 3,4-Dimethoxy- γ -6-(β -bromäthyl)-benzaldehyd (78a) als schwach violette Öl, das sich an der Luft schnell dunkel färbte, Sdp. 150-160°/10⁻² Torr (Badtemp.). Einer Lösung von 710 mg (4.67 mMol) p-Nitrophenylhydrazin in 30 ml heißer Salzsäure (1:1) ließ man nach weitgehendem Erkalten unter Rühren 1.15 g (4.2 mMol) 78a in 5 ml Äthanol zufließen. Das abgeschiedene Öl verfestigte sich alsbald zu roten Kristallen, die abgesaugt und mit Wasser und warmem Methanol gewaschen wurden. Aus Methylchlorid/Methanol kamen 1.162 g (67%) hellroter Kristalle, die bei 135-136° schmolzen.

C₁₇H₁₈BrN₃O₄

Ber. C 50.02 H 4.45 N 10.29

(408.3)

Gef. C 50.20 H 4.66 N 10.32

β) Chlor-Derivat 79b

Man fügte zu einer Lösung von 18.20 g (100.0 mMol) 77 in 20.00 g (148.0 mMol) N-Methylformanilid 5 ml Phosphoroxychlorid und gab dann portionsweise unter Rühren und Eiskühlung 22.0 g (105 mMol) Phosphorpentachlorid zu. Nach 10min. Kühlung wurde 2 Tage bei Raumtemp. und endlich 6 Stdn. bei 60° gerührt. Durch Verrühren mit 100 g Eis erfolgte die Hydrolyse des Reaktionsgemisches, das anschließend mit Äthanol homogenisiert wurde. Die klare Lösung vereinigte man unter kräftigem Rühren mit einer Lösung aus 16.50 g (107.6 mMol) p-Nitrophenylhydrazin und 1 l Salzsäure (1:1). Nach kurzer Zeit erstarrte das abgeschiedene Öl zu dunkelroten Kristallen, die nach 90min. Rühren abgesaugt wurden. Aus Methylenchlorid/Methanol kamen 20.74 g (57%) 79b als rote Kristalle mit Schmp. 152-155°. Die Analysenprobe (aus Methylenchlorid/Methanol) schmolz bei 157-158°.

$C_{17}H_{17}ClN_3O_4$	Ber.	C 56.12	H 4.98	N 11.56
(363.8)	Gef.	C 56.32	H 5.16	N 11.16

b) 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-2-(p-nitro-phenylamino)-isocholinium-bromid (80a)

Man erhitzte eine Aufschlämmung von 20.00 g (55.0 mMol) 79b und 15.00 g (145.5 mMol) trockenem Natriumbromid 3 1/2 Tage unter Rühren am Rückflußkühler. Nach dem Einengen wurde mit Methylenchlorid aufgenommen und vom anorg. Material abgesaugt. Der Eindampfrückstand lieferte mit Isopropanol 19.48 g (86%) 80a als gelborange Kristalle mit Schmp. 184-186°. Die gelben Kriställchen der Analysenprobe (aus Acetonitril) schmolzen bei 191-192°.

$C_{17}H_{18}N_3O_4]Br$	Ber.	C 50.02	H 4.45	N 10.29
(408.3)	Gef.	C 50.26	H 4.52	N 10.18

Bei einem weiteren Ansatz, bei dem 363 mg (1.0 mMol) 79b mit 300 mg (2.0 mMol) wasserfr. Natriumjodid in Methyl-äthylketon 18 Stdn. unter Rühren und Rückfluß gekocht worden war, konnten durch Absaugen des orangen Rückstands (Waschen mit Wasser und Methanol) 215 mg (42%) oranger Kristalle gewonnen werden, die bei 255-256° unter Zersetzung schmolzen. Nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol keine Änderung der Zersetzungsereichs. Das Präparat reagierte mit äthanol. $AgNO_3$ -Lösung bei Raumtemperatur. Die Analysenwerte deuten auf 1,2-Dimethyl- oder 2-Äthyl-8,9-dimethoxy-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo[5,1-a]isocholinium-jodid (61a/b).

$C_{21}H_{22}N_3O_4]J$	Ber.	C 49.72	H 4.37	N 8.28
(507.32)	Gef.	C 49.52	H 4.56	N 8.31

c) 1, 6, 7-Trimethoxy-2-(p-nitro-phenylamino)-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin (82)

Eine Suspension von 19.48 g (478.0 mMol) 80a in 500 ml Methanol wurde unter Rühren mit 50.0 ml (355 mMol) Triäthylamin versetzt. Nach kurzzeitiger Rotfärbung schied sich ein rotoranger Niederschlag ab, der nach 18 Stdn. abgesaugt wurde: 13.81 g (78%) 82 als rotbraune Kristalle, die bei 155-160° unter Zersetzung schmolzen. Aus Methylenchlorid/Methanol blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 152-154° (Zers.). Die Lage des Zersetzungsereichs hängt sehr von der Heizgeschwindigkeit ab.

$C_{18}H_{21}N_3O_5$	Ber.	C 60.15	H 5.89	N 11.69
(359.4)	Gef.	C 60.34	H 6.05	N 11.44

2. 3, 4-Dihydro-6, 7-dimethoxy-2-(2', 4'-dinitro-phenylamino)-isochinolinium-bromid (86)

a) 3, 4-Dimethoxy-6-(β-halogenäthyl)-benzaldehyd-(2', 4'-dinitro-phenyl)-hydrazone

α) Brom-Derivat (85a)

Einer Lösung von 3.88 g (20.0 mMol) 6, 7-Dimethoxy-isochroman⁷⁷ in 20 ml absol. Tetrachlorkohlenstoff wurden unter Rühren und Belichtung (Hg-Dampf-Lampe) langsam 3.40 g (21 mMol) Brom in 10 ml absol. CCl_4 zugetropft. Um eine übermäßige Erhitzung durch die Lichtquelle zu vermeiden, wurde die Reaktionsmischung mit Eis gekühlt. Einengen und Destillation im Hochvakuum brachten 1.30 g 3, 4-Dimethoxy-6-(β-bromäthyl)-benzaldehyd (78a) (24%) als dunkles, blauschwarzes Öl mit Sdp. 150-160°/10⁻²Torr (Badtemp.).

936 mg (4.72 mMol) 2, 4-Dinitrophenylhydrazin wurden in 10 ml Äthanol + 0.1 ml konz. Schwefelsäure mit 1.30 g (4.7 mMol) 78a verrührt. Am nächsten Morgen wurde abgesaugt und aus Methylenchlorid/Methanol umgelöst: 1.040 g (48%) roter Kristalle, die bei 180° einen Farbumschlag nach gelb erfuhren und bei 195-197° unter Zersetzung schmolzen.

$C_{17}H_{17}BrN_4O_6$	Ber.	C 45.04	H 3.78	N 12.36
(453.3)	Gef.	C 44.64	H 3.75	N 12.16

β) Chlor-Derivat (85b)

9.10 g (50.0 mMol) 77 wurden in 10 g (75 mMol) N-Methylformanilid und 2.5 ml Phosphoroxchlorid gelöst. Unter Kühlung und Rühren trug man portionsweise 11.0 g (53 mMol) Phosphorpentachlorid ein und rührte noch 10 Min. im Eisbad, dann 2 Tage bei Raumtemp. und schließlich 6 Stdn. bei 60°. Die mit 50 g Eis hydrolysierte und mit Äthanol zur Lösung gebrachte Reaktionsmischung wurde in eine erkaltete Lösung von 11.50 g (58 mMol) 2, 4-Dinitrophenylhydrazin in 40 ml konz. H_2SO_4 , 80 ml Wasser und 100 ml Äthanol eingerührt. Der kristalline Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser,

Äthanol und Äther gewaschen: 12.10 g (59%) 85b als dunkelrote Kristalle, die sich bei 186-188⁰ zersetzten. Die Analysenprobe (aus Methylenchlorid/Methanol) schmolz bei 191-192⁰ (Zers.).

$C_{17}H_{17}ClN_4O_6$	Ber.	C 49.94	H 4.19	N 13.70
(408.8)	Gef.	C 49.48	H 4.32	N 13.49

b) 3, 4-Dihydro-6, 7-dimethoxy-2-(2', 4'-dinitro-phenylamino)-isochinolinium-bromid (36)
362 mg (0.80 mMol) 85a wurden in einem Erlenmayerkolben in flacher Schicht unter Verreiben mit einem plattgedrückten Glasstab bei 180⁰ (Badtemp.) cyclisiert. Die Farbe des Materials wechselte dabei schnell von dunkelrot nach gelb. Aus Äthanol kamen 340 mg (94%) gelbe Prismen, die sich bei 193-195⁰ zersetzten. Das Präparat wurde ohne weitere Reinigung verarbeitet.

B. Pyrazolo- und s-Triazolo[5, 1-a]isochinolin-Abkömmlinge aus Addukten des
C-[o-(β-Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin

I. Allgemeine Versuchsbeschreibungen

1. Allg. Arbeitsvorschrift für die Addition von Dipolarophilen an
C-[o-(β-Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin

Die Benzollösung von [o-(β-Bromäthyl)-benz-(p-nitrophenylhydrazid)-bromid (20) wurde in Gegenwart des zu addierenden Dipolarophils unter Rühren mit Triäthylamin versetzt.

Nach einigen Minuten saugte man vom ausgefallenen Triäthylammoniumbromid ab, engte i. Vak. ein und brachte das Produkt mit geeigneten Lösungsmitteln zur Kristallisation.

2. Allg. Versuchsvorschrift zur Cyclisierung der Addukte

a) Thermische Cyclisierung

Eine Suspension oder Lösung des Addukts in Alkohol oder Acetonitril wurde unter Rühren am Rückflußkühler gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte durch Einengen und Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel. Die Bildung der Isochinoliniumsalze wurde durch Halogenidprobe mit äthanol. AgNO₃ erkannt.

b) Cyclisierung mit Silber-tetrafluoroborat

Eine Aufschlammung des Addukt in absol. Niromethan (entwässert an einer Säule mit bas. Al₂O₃ - Woelm, Akt. I) wurde mit Silber-tetrafluoroborat (Fluka) versetzt und, je nach der Löslichkeit des Addukts kürzere oder längere Zeit, gerührt. Die Fällung überschüssigen Silbersatzes erfolgte durch Zusatz von gesättigter methanolischer Natriumbromidlösung. Schließlich wurde i. Vak. eingengt, mit Methylenchlorid aufgenommen und abgesaugt. Nach erneutem Eindampfen wurde der Rückstand aus geeigneten Lösungsmitteln zur Kristallisation gebracht.

3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion der Isochinoliniumsalze

Man setzte der gerührten äthanolischen Suspension des Isochinoliniumsalzes portionsweise Natrium-borhydrid zu und rührte bei Raumtemp. weiter.

Aufarbeitung, Variante A: Die Reaktionsmischung wurde i. Vak. eingengt, mit Methylenchlorid aufgenommen und abgesaugt. Nach erneutem Konzentrieren wurde aus Alkoholen kristallisiert.

Variante B: Die Reaktionsmischung wurde abgesaugt und der Rückstand mit Wasser und Äthanol gewaschen. Das so erhaltene Produkt wurde aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert.

4. Allgemeine Versuchsvorschrift zur Deprotonierung von 2,3,5,6-Tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-salzen

Einer Aufschlammung des Isochinoliniumsalzes in Benzol wurde Triäthylamin zugesetzt und 1 Tag bei Raumtemp. gerührt. Man saugte vom ausgefallenen Ammoniumsalz ab, engte i. Vak. ein und brachte mit geeigneten Lösungsmitteln zur Kristallisation.

II. 3-(p-Nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinoline
und 1,2,3,5,6,10b-Hexahydro-Abkömmlinge (34 und 35)

1A. 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a] isochinolin
(35b) und 2,3,5,6-Tetrahydro-Derivat (34b)

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-5-phenyl-2²-pyrazolin (27b)

427 mg (1.0 mMol) 20, 208 mg (2.0 mMol) Styrol, 20 ml Benzol, 0.5 ml (3 mMol) Triäthylamin; 2 Min. bei Raumtemperatur.

Aus Methanol 370 mg (82%) gelbe Nadeln mit Schmp. 124-126°. Bei der Analysenprobe (Methylenchlorid/Methanol) war der Schmelzbereich unverändert.

$C_{23}H_{20}BrN_3O_2$	Ber.	C	61.34	H	4.48	N	9.33
(450.3)	Gef.	C	59.78	H	4.61	N	9.18

b) 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo [5,1-a]isochinolinium-
bromid (30b)

α) Thermischer Ringschluß

900 mg (2.0 mMol) 27b, 10 ml Äthanol, 18stdg. Rühren bei Rückflußtemp. Aus Isopropanol 685 mg (76%) gelbe Kristalle mit Schmp. 187-191°. Die Analysenprobe (Methanol/Isopropanol) schmolz bei 190-192°.

$C_{23}H_{20}N_3O_2 \cdot Br$	Ber.	C	61.34	H	4.48	N	9.33
(450.3)	Gef.	C	61.15	H	4.48	N	9.29

β) Cyclisierung mit Silber-tetrafluoroborat

450 mg (1.0 mMol) 27b, 400 mg (2.05 mMol) Silber-tetrafluoroborat, 25 ml absol. Nitromethan; 10 Min. Rühren bei Raumtemperatur.

Aus Isopropanol fielen 300 mg 30b (67%) als gelbe Kristalle mit Schmp. 189-191°

Die Identifizierung erfolgte durch Schmelzpunkts- und IR-Vergleich.

c) Reduktion zu 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (35b)

450 mg (1.0 mMol) 30b, 150 mg (4 mMol) Natrium-borhydrid, 30 ml Äthanol, 5 Stdn. Rühren bei Raumtemp.

Aufarbeitung, Variante B: 265 mg 35b (71 %), gelbe Kristalle mit Schmp. 225-227°. Die Analysenprobe (aus Methylenchlorid/Äthanol) schmolz bei 227°.

$C_{23}H_{21}N_3O_2$	Ber.	C	74.38	H	5.70	N	11.32
(371.4)	Gef.	C	74.40	H	5.72	N	11.21

d) Deprotonierung von 30b zu 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34b)

330 mg (0.73 mMol) 30b, 0.5 ml (3.5 mMol) Triäthylamin, 20 ml Benzol, 12 Stdn. bei Raumtemp.

Aus Methanol 210 mg 34b (78 %) als gelbe Kristalle mit Schmp. 165-166°. Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol steigerte den Schmp. auf 167°.

$C_{23}H_{19}N_3O_2$	Ber.	C	74.78	H	5.19	N	11.38
(369.4)	Gef.	C	74.79	H	5.17	N	11.31

e) Cyclisierung von 27b mit $AgBF_4$ unter Deprotonierung zu 34b

450 mg (1.0 mMol) 27b, 250 mg (1.3 mMol) $AgBF_4$, 10 ml absol. Nitromethan; 2 Tage Rühren bei Raumtemp. Es wurde mit 0.5 ml 67proz. Bromwasserstoffsäure zersetzt, i. Vak. eingeengt, mit Methylenchlorid aufgenommen, abgesaugt und erneut eingedampft. Aus dem Rückstand kamen mit Isopropanol 175 mg 34b (47 %), gelbe Kristalle, die bei 163-165° schmolzen. Nach Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol Schmp. 168°. Die Identität mit 34b wurde durch Mischschmelzpunkt- und IR-Vergleich mit dem unter d) beschriebenen Präparat gesichert.

1B. 1,2-Dideutero-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinolin (D-35b und D-37c)

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[p-(β-bromäthyl)-phenyl]-5-phenyl-4,5-dideutero-2-pyrazolin (D-27b)

1.712 g (4.0 mMol) 20, 848 mg (8.1 mMol) α,β-Dideuterostyrol, 2 ml (14 mMol) Triäthylamin, 80 ml Benzol; Reaktionszeit 2 Min. bei Raumtemperatur.

Aus Methanol 1.330 g D-27b (73 %) als gelbe Kristalle mit Schmp. 128-131°.

b) Cyclisierung zu 1,2-Dideutero-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (D-30b)

(Thermischer Ringschluß)

1.180 g (2.6 mMol) D-27b, 14 ml Äthanol, 18 Stdn. Rühren unter Rückfluß.

Aus Isopropanol 880 mg D-30b (75 %), gelborange Kristalle mit Schmp. 187-190°, die ohne Reinigung weiterverarbeitet wurden.

c) Reduktion von D-30b zu 1,2-Dideutero-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (D-35b)

700 mg (1.55 mMol) D-30b, 240 mg (6.53 mMol) NaBH₄, 47 ml Äthanol, 20stdg. Rühren bei Raumtemp.

Aufarbeitung, Variante B: 380 mg D-35b (66 %), gelbe Kristalle aus Methylenchlorid/Äthanol mit Schmp. 225-227°.

d) 1,2-Dideutero-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinolin (D-37c) durch 1,3-Dipolare Cycloaddition ⁷

780 mg (7.43 mMol) α,β -Dideuterostryol, 705 mg (2.02 mMol) 2c und 0.5 ml Pyridin wurden in 10 ml Dimethylformamid unter Stickstoff 18 Stdn. bei 60° gerührt; nach dem Abkühlen und Einengen der Lösung kristallisierten 470 mg D-37c (63 %) als gelbe Nadeln, die bei 164-166.5° schmolzen (Lit. ⁷ Schmp. 168-169°).

1C. Unabhängige Synthese von 34b aus 20 und Phenylacetylen

a) 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinolinium-bromid (29b)

4.270 g (10.0 mMol) 20, 5.0 g (49 mMol) Phenylacetylen, 3.0 ml (21 mMol) Triäthylamin, 100 ml Benzol; nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur kochte man 30 Min. unter Rückfluß.

Die übliche Aufarbeitung lieferte aus Benzol/Äthanol 2.485 g 29b (55 %) in Form hellgelber Kristalle mit Schmp. 285° (Zers.). Analysenrein (aus Methanol/Isopropanol) schmolz das fast farblose Kristallpulver bei 295-296° (Zers.).

C ₂₃ H ₁₈ N ₃ O ₂]Br	Ber.	C	61.62	H	4.05	N	9.37
(448.3)	Gef.	C	61.33	H	4.00	N	9.26

b) Unabhängige Synthese von 29b durch Dehydrierung und therm. Cyclisierung von 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-5-phenyl-2'-pyrazolin (27b)

450 mg (1.0 mMol) 27b wurden in 50 ml absol. Methylenchlorid mit 648 mg (1.4 mMol) trockenem Blei-tetraacetat in 30 ml absol. Dichlormethan vereinigt. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemperatur versetzte man mit 10 ml Wasser und 2 ml Hydrazin-hydrat, trennte die Phasen und arbeitete die organische Lösung in der üblichen Weise auf. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde das ölige Rohprodukt mit Äther digeriert und der gelbliche harzige Rückstand aus Isopropanol umgelöst; 250 mg 29b (55%) als fahl-gelbe Kristalle, die bei 286° unter Zersetzung schmolzen.

Die Identifizierung erfolgte durch IR-Vergleich.

c) Reduktion zu 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro [5,1-a]isochinolin (34b)

448 mg (1.0 mMol) 29b, 100 mg (2.7 mMol) Natrium-borhydrid, 15 ml Äthanol, 4 Tage Rühren bei Raumtemperatur.

Aufarbeitung, Variante A: Aus Äthanol 190 mg (51%) gelbe Kristalle mit Schmp.

164-166°, nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol 165-166°.

Der IR-Vergleich zeigte Identität mit dem unter 1A.d) beschr. Material.

d) 2-Deutero-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo [5,1-a] isochinolin (D-34b) durch Deprotonierung von D-30b

115 mg (0.22 mMol) D-30b, 0.2 ml (1.4 mMol) Triäthylamin, 15 ml Benzol, 1 Tag Rühren bei Raumtemperatur.

Aus Methanol 60 mg D-34b (52%) als gelbe Kristalle, die bei 165-166° schmolzen.

e) 1-Deutero-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro-pyrazolo [5,1-a] isochinolin (D-58) durch 1,3-Dipolare Cycloaddition ⁷

299 mg (1.0 mMol) 59 ⁷, 500 mg (4.85 mMol) β-Deutero-phenylacetylen, 5 ml Benzol, 4 1/2 stdg. Kochen am Rückflußkühler. Nach Einengen i. Vak. kristallisierten aus Methanol 290 mg (78%) gelbe Spieße mit Schmp. 178-180° (Zers.). Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol brachte den Schmelzbereich auf 180-182° (Zers.). (Lit. ⁷ Schmp.: 168-170°, Zers.; "der Schmelzpunkt hängt sehr stark von der Heiz-geschwindigkeit ab" ⁷).

f) Saure Hydrolyse von 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinolin (58) ⁷

742 mg (2.01 mMol) 58 ⁷, 50 ml Benzol, 0,5 ml 45proz. Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig, 3 Tage Rühren bei Raumtemperatur.

Man saugte ab und kristallisierte das gelbe Rohmaterial aus Methylenchlorid/Äthanol um: 675 mg (96%) gelbe Prismen, die bei 200-201⁰ unter Zersetzung schmolzen.

Den Analysenwerten zufolge liegt 2-(p-Nitroanilino)-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid (2c) ⁷ vor. (Lit. ⁷ Schmp.: 209-211⁰, Zers.).

$C_{15}H_{14}N_3O_2$]Br	Ber.	C	51.74	H	4.06	N	12.07
	Gef.	C	51.79	H	3.97	N	12.12

g) Protonierung von 34b zu 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinolinium-bromid (30b)

50 mg (0.135 mMol) 34b, 0.1 ml 40proz. Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig, 5 ml Äthanol, 15 Min. in der Siedehitze.

Nach weitgehendem Einengen wurden mit Äther 55 mg (90%) hellgelbe Kristalle gefällt, die bei 190-192⁰ schmolzen.

Identität mit 30b durch IR-Vergleich gesichert.

h) Wege zu 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo [5,1-a]-isochinolinium-jodid (J-29b)

o) Aus 2-(p-Nitroanilino)-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid (2c) und Acetophenon

3.060 g (8.79 mMol) 2c ⁷, 15.0 g (125 mMol) Acetophenon, 3.0 g (20 mMol) wasserfr. Natriumjodid, 2 Tage Rühren bei 120⁰. Nach dem Erkalten wurde von orangefarbenem Produkt abgesaugt, das mit Wasser und Methanol gewaschen wurde: 3.16 g J-29b (73%) als orange Prismen, die bei 262-264⁰ schmolzen (Zers.). Die Analysenprobe (Methylenchlorid/Acetonitril) schmolz bei 263-264⁰ (Zers.).

$C_{23}H_{18}N_2O_3$]J	Ber.	C	55.56	H	3.67	N	8.48
(495.3)	Gef.	C	55.55	H	3.67	N	8.36

ß) Durch Dehydrierung von 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (58)

Die Lösung von 369 mg (1.0 mMol) 58 ⁷ in 25 ml Pyridin wurde mit 254 mg (1.0 mMol)

Jod erst 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt und schließlich noch 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Einengen i. Vak. nahm man mit heißem Äthanol auf und ließ erkalten: 460 mg J-29b (93%), orange-braune Kristalle mit Schmp. 262-263°.

Identifizierung durch Mischprobe und IR-Vergleich.

i) Reduktion von J-29b zu 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34b)

495 mg (1.0 mMol) J-29b, 100 mg (2.7 mMol) NaBH₄, 15 ml Äthanol, 2 Tage Rühren bei Raumtemperatur.

Aufarbeitung, Variante A: Aus Methylenchlorid/Äthanol 300 mg 34b (81%) als gelbe Kristalle mit Schmp. 167°.

Der IR-Vergleich zeigte Identität mit unabhängig bereitetem Material (1A.d).

2. 2,2-Diphenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo [5,1-a]-isochinolin (35c) und Tetrahydro-Derivat 34c

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]5,5-diphenyl-2'-Pyrazolin (27c)

4,270 g (10.0 mMol) 20, 10 ml 1,1-Diphenyläthylen, 2.5 ml (18 mMol) Triäthylamin, 80 ml Benzol, 5 Min. Rühren bei 80°.

Das ölige Reaktionsprodukt wurde mit 300 ml Petroläther digeriert und der ungelöste Rückstand mit Äthanol aufgenommen: 4.575 g 27c (87%), gelbe Kristalle, die bei 190-195° unter Zersetzung schmolzen. Der Schmelzpunkt der Analysenprobe (aus Methylenchlorid/Acetonitril) lag bei 208-211° (Zers.).

C ₂₉ H ₂₄ BrN ₃ O ₂	Ber.	C	66.16	H	4.59	N	7.98
(526.4)	Gef.	C	66.44	H	4.60	N	7.86

b) Thermische Cyclisierung zu 2,2-Diphenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (30c)

800 mg (1.52 mMol) 27c, 30 ml Acetonitril, 1 Tag Rühren bei Rückflußtemperatur unter Stickstoff.

Aus Äthanol/Äther 605 mg 30c (76%) als gelbe Kristalle, die bei 190-200° unter Zersetzung schmolzen. Nach Umlösen aus Äthanol lag der Schmelzpunkt bei 205-208° (Zers.).

C ₂₉ H ₂₄ N ₃ O ₂]Br	Ber.	N	7.86
(526.4)	Gef.	N	8.10

Bei längerem Kochen der alkoholischen Lösung tritt teilweise Deprotonierung zu 34c ein.

c) Reduktion zu 2,2-Diphenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo-
[5,1-a]isochinolin (35c)

360 mg (0.66 mMol) 30c, 100 mg (2.7 mMol) NaBH₄, 10 ml Äthanol, 18 Stdn. Rühren bei Raumtemp.

Aufarbeitung, Variante A: Aus Äthanol gelbbraune Kristalle, die sich zwischen 200-206° zersetzten. Umlösen aus Methylenchlorid/Acetonitril brachte 240 mg 35c (81%) als gelbe Prismen mit Zersp. 219-220°, die mit dem authentischen Präparat ⁷ identisch waren (IR-Vergleich). Lit. ⁷ Schmp. 218-220° (Zers.).

d) Deprotonierung von 30c zu 2,2-Diphenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-
pyrazolo [5,1-a]isochinolin (34c)

710 mg (1.35 mMol) 30c, 0.5 ml (3.6 mMol) Triäthylamin, 15 ml Benzol, 30 Min. Rühren bei Raumtemp.

Aus Äthanol 580 mg 34c (96%), rotorange Kristalle mit Schmp. 226-228°. Rekristallisation aus Methylenchlorid/Acetonitril brachte rotorange Körner, die bei 230° schmolzen.

C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₂	Ber.	C	78.18	H	5.20	N	9.43
(445.5)	Gef.	C	77.88	H	5.20	N	9.56

Reprotonierung: 40 mg (0.09 mMol) 34c, 0.1 ml 40proz. Bromwasserstofflösung in Eisessig, 5 ml Äthanol. Nach 10min. Erwärmen auf dem Dampfbad kamen beim Erkalten 45 mg 30c (95%) als gelbe Kristalle, die bei 206-208° unter Zers. schmolzen. Der Misch-Schmelzpunkt bestätigte die Identität mit dem oben dargest. Material.

3. 1-Cyano-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo [5,1-a]-
isochinolin (34d)

2.135 g (5.0 mMol) 20, 2.60 g (20 mMol) trans-Zimtsäurenitril, 1.5 ml (10 mMol) Triäthylamin, 50 ml Benzol; 2 Min. bei Rückflußtemperatur.

Da das ölige Reaktionsprodukt nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, kochte man 24 Stdn. unter Rückfluß. Darauf wurde i.Vak. eingeeengt, mit viel Äther aufgenommen und dekantiert. Aus dem ungelösten Rückstand kamen mit Äthanol 50 mg 34d (2.5%), gelbe Kristalle mit Schmp. 238-241°. Die Analysenprobe (Methylenchlorid/Methanol) schmolz bei 240-241°.

$C_{24}H_{18}N_4O_2$	Ber.	C	73.05	H	4.59	N	14.21
(394.4)	Gef.	C	72.81	H	4.69	N	14.29

4A. 3-(p-Nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34a)
(Synthese aus 20 und Acrylnitril)

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-5-cyano-Δ²-pyrazolin (27e)

854 mg (2.0 mMol) 20, 424 mg (8.0 mMol) Acrylnitril, 1.0 ml (7 mMol) Triäthylamin, 15 ml Benzol, 5 Min. Rühren bei Raumtemp.

Aus Äthanol 520 mg 27e (65%) als gelbe Kristalle mit Schmp. 145-147⁰ (Zers.). Nach dem Umlösen aus Acetonitril schmolz die Analysenprobe unter Zersetzung bei 156-157⁰.

$C_{18}H_{15}BrN_4O_2$	Ber.	C	54.16	H	3.79	N	14.03
(399.2)	Gef.	C	54.06	H	3.65	N	13.88

b) Ringschluß unter HCN-Eliminierung zu
3-(p-Nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo[5,1-a]isocholinium-bromid (29a)

α) Thermische Cyclisierung

360 mg (0.90 mMol) 27e, 15 ml Äthanol, 4 Tage Rühren unter Rückflußtemp.

Aus Isopropanol 335 mg 29a (100%), gelbbraune Kristalle mit Schmp. 240-244⁰ (Zers.). Mehrmaliges Umkristallisieren aus Acetonitril erbrachte ein fast farbloses Analysenpräparat, das bei 247-249⁰ unter Zersetzung schmolz.

$C_{17}H_{14}N_3O_2]Br$	Ber.	C	54.85	H	3.79	N	11.29
(372.2)	Gef.	C	54.82	H	4.14	N	10.92

β) Cyclisierung mit AgBF₄

600 mg (1.50 mMol) 27e, 300 mg (1.54 mMol) Silber-tetrafluoroborat, 20 ml absol. Nitromethan, 15 Min. Rühren bei Raumtemp.

Aus Äthanol 220 mg BF₄-29a (39%), gelbe Kristalle mit Schmp. 225⁰. Das IR-Spektrum entsprach bis auf die breite B-F-Absorptionsbande bei 1060/cm dem von 29a.

Bei der Reduktion lieferte BF₄-29a 59% 34a (Versuch analog c).

c) Reduktion von 29a zu 3-(p-Nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo-
[5,1-a]isochinolin (34a)

400 mg (1.07 mMol) 29a, 100 mg (2.7 mMol) NaBH₄, 15 ml Äthanol, 1 Tag Rühren bei Raumtemperatur.

Aus Äthanol 205 mg 34a (64%), gelbbraune Kristalle mit Schmp. 158-161°. Nach dem Umlösen aus Acetonitril gelborange Kriställchen, die bei 164-166° schmolzen.

$C_{17}H_{15}N_3O_2$	Ber.	C	69.91	H	5.15	N	14.32
(293.3)	Gef.	C	70.10	H	5.27	N	14.40

4B. Unabhängige Synthese von 34a aus 20 und Acetylen

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-pyrazol (26a)

Eine Lösung von 4.270 g (10.0 mMol) 20 in 400 ml Benzol wurde bei 5-10° 90 Min. mit Acetylen gesättigt. Nun ließ man innerhalb von 10 Min. bei 12° unter Rühren 3.0 ml (22 mMol) Triäthylamin zufließen und arbeitete nach weiteren 5 Min. in der üblichen Weise auf.

Aus Äthanol kristallisierten 2.76 g 26a (74%) in Form gelber Nadeln mit Schmp. 98-104°. Die Analysenprobe (Methylenchlorid/Äthanol) schmolz bei 103-104°.

$C_{17}H_{14}BrN_3O_2$	Ber.	C	54.86	H	3.79	N	11.29
(372.2)	Gef.	C	55.00	H	3.69	N	11.09

b) Thermische Cyclisierung zu 3-(p-Nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinolinium-bromid (29a)

1.12 g (3.01 mMol) 26a, 25 ml Acetonitril, 20stdg. Kochen unter Stickstoff.

Aus Äthanol 950 mg 29a (85%) als fast farblose Kristalle mit Schmp. 247-248° (Zers.).

Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol schmolz das Präparat bei 245-246° (Zers.; der Schmp. hängt sehr stark von der Heizgeschwindigkeit ab).

Konstitutionelle Sicherung durch IR-Vergleich mit dem nach 4A.b) erhaltenen Material.

c) Reduktion zu 3-(p-Nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo [5,1-a]-isochinolin (34a)

Versuchsdurchführung und Aufarbeitung wie bei 4A.c) beschrieben (63%).

Identifizierung durch IR-Vergleich.

5. 2-Methyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo [5,1-a]isochinolin (34f)

a) 5-Methyl-1-(p-nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-5-cyano-2-pyrazolin (27a)

4.270 g (10.0 mMol) 20, 1.34 g (20.0 mMol) Methacrylnitril, 3.0 ml (21 mMol) Triäthylamin, 200 ml Benzol, Rühren bei Raumtemperatur mit unmittelbar anschließender Auf-

arbeitung.

Aus Methanol durch Anreiben 3.015 g (73%) gelbes Material mit Schmp. 275-285° (Zers.). Nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Acetonitril 2.65 g 27f (64%) als leuchtend gelbe Kristalle, die sich bei 305° zersetzen.

$C_{19}H_{17}BrN_4O_2$	Ber.	C	55.21	H	4.15	N	13.56
(413.3)	Gef.	C	55.19	H	4.05	N	13.74

b) Thermische Cyclisierung unter HCN-Eliminierung zu 2-Methyl-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (29f)

1.240 g (3.0 mMol) 27f, 20 ml Acetonitril, 20 Stdn. Rühren bei Rückflußtemperatur. Aus Äthanol 1.045 g 29f (90%), fahlgelbe Nadeln mit Schmp. 305° (Zers.).

Umkristallisation aus einem Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Acetonitril brachte keine Änderung des Zersetzungspunkts.

$C_{19}H_{16}N_3O_2$]Br	Ber.	C	55.96	H	4.18	N	10.88
(386.3)	Gef.	C	56.04	H	4.22	N	10.94

c) Reduktion zu 2-Methyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]-isochinolin (34f)

386 mg (1.0 mMol) 29f, 100 mg (2.7 mMol) Natriumborhydrid, 20 ml Äthanol, 20 Stdn. Rühren bei Raumtemp.

Aufarbeitung, Variante A: 265 mg 34f (86%) aus Äthanol; orange Kristalle, die bei 188° unter Zersetzung schmolzen. Das Material wurde aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert, der Schmelzpunkt blieb jedoch unverändert.

$C_{19}H_{17}N_3O_2$	Ber.	C	70.35	H	5.58	N	13.67
(307.3)	Gef.	C	70.10	H	5.61	N	13.60

6. 1-Cyano-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34g)

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-4,5-dicyano-Δ²-pyrazolin (27g)

2.135 g (5.0 mMol) 20, 1.950 g (25.0 mMol) Fumarsäure-dinitril, 2 ml (14 mMol) Triäthylamin, 50 ml Benzol, 5 Min. Rühren bei Rückflußtemperatur.

Aus Äthanol 1.760 g (83%) gelbe Nadeln, die bei 159-161° unter Gasentwicklung schmolzen; bei 170° wieder Erstarren, bei 243-246° endgültige Zersetzung. Nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Acetonitril keine Änderung des Schmelzbereichs. Da 27g beim mehrmaligen Umkristallisieren in 29g überging, war die Bereitung analysenreinen

Materials nicht möglich.

- b) Thermischer Ringschluß unter HCN-Eliminierung zu 1-Cyano-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (29g)

800 mg (1.89 mMol) 27g, 20 ml Acetonitril, 1 Tag rückfließendes Kochen. Aus Äthanol kam 29g (385 mg, 51%) in blaßgelben Nadeln mit Schmp. 237° (Zers.). Die Analysenprobe (aus Methylenchlorid/Methanol) zeigte den gleichen Zersetzungspunkt.

$C_{18}H_{13}N_4O_2$]Br	Ber.	C	54.43	H	3.30	N	14.10
(397.2)	Gef.	C	54.59	H	3.37	N	14.12

- c) Reduktion zu 1-Cyano-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]-isochinolin (34g)

200 mg (0.503 mMol) 29g, 50 mg (1.36 mMol) NaBH₄, 20 ml Äthanol, 1 Tag Rühren bei Raumtemp.

Aufarbeitung, Variante A: Aus Äthanol 140 mg 34g als rotorange Kristalle (87%) mit Schmp. 238° (Zers.). Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol blieb ohne Einfluß auf den Schmelzpunkt.

$C_{18}H_{14}N_4O_2$	Ber.	C	67.91	H	4.44	N	17.60
(318.3)	Gef.	C	67.71	H	4.46	N	17.60

7. 1-Äthoxycarbonyl-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34h)

- a) 1-Äthoxycarbonyl-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo[5,1-a]-isochinolinium-bromid (29h)

3.420 g (8.0 mMol) 20, 16.0 g (91.5 mMol) Phenylpropionsäure-äthylester, 2 ml (14 mMol) Triäthylamin, 60 ml Benzol, 10 Min. Rühren bei Rückflußtemperatur.

Der Eindampfdruckstand wurde in Äthanol aufgenommen und wiederholt mit Äther gefällt. Das gelbe Harz kristallisierte schließlich mit Isopropanol: 760 mg 29h (18%) als fast farblose Kristalle mit Schmp. 187-189°.

Die weitere Reinigung stieß auf Schwierigkeiten, da es in Isopropanol, dem einzigen geeigneten Lösungsmittel, allmählich zu Umesterung kam. Das Rohmaterial wurde deshalb direkt weiterverarbeitet.

b) Reduktion zu 1-Äthoxycarbonyl-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34h)

260 mg (0.5 mMol) 29h, 100 mg (2.7 mMol) NaBH₄, 20 ml Äthanol, 20 Stdn. Rühren bei Raumtemperatur.

Aufarbeitung, Variante A: Aus Äthanol 150 mg 34h (68 %), orangegelbe Kristalle mit Schmp. 127-130°. Die Analysenprobe (aus Methylenchlorid/Äthanol) schmolz bei 130°.

C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₄	Ber.	C	70.73	H	5.26	N	9.52
(441.5)	Gef.	C	70.52	H	5.30	N	9.63

8A. 2-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinolin (35i) und Tetrahydro-Derivat 34i

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-β-bromäthyl]-phenyl]-2'-pyrazolin-5-carbonsäure-methylester (27i)

12.80 g (30.0 mMol) 20, 25.83 g (300 mMol) Acrylsäure-methylester, 10 ml (71 mMol) Triäthylamin, 150 ml Benzol, 2 Min. Rühren bei Raumtemperatur.

Aus Äthanol 12.00 g 27i (92 %), gelbe Kristalle mit Schmp. 133-135° (Zers.). Umkristallisation aus Methylenchlorid/Methanol brachte den Schmelzbereich auf 134-135° (Zers.).

C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O ₄	Ber.	C	52.78	H	4.20	N	9.72
(432.3)	Gef.	C	53.05	H	4.26	N	9.64

b) Thermische Cyclisierung zu 2-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (30i)

2.160 g (5.0 mMol) 27i, 50 ml Acetonitril, 18 Stdn. Rühren unter Rückfluß.

Aus Isopropanol kamen 1.70 g 30i (78 %) in Form gelber Kristalle mit Schmp. 172° (Zers.). Die Analysenprobe (Methanol/Isopropanol) schmolz bei 173-174° unter Zersetzung.

C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O ₄]Br	Ber.	C	52.78	H	4.20	N	9.72
(432.3)	Gef.	C	52.90	H	4.32	N	9.86

c) Reduktion zu 2-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (35i)

432 mg (1.0 mMol) 30i, 100 mg (2,6 mMol) NaBH₄, 15 ml Äthanol, 15 Stdn. Rühren bei Raumtemperatur.

Aufarbeitung, Variante B: 275 mg 35i (78%) als gelbe Kristalle, die sich bei 181-189° zersetzen. Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol lieferte 240 mg (68%) analysenreines Material, das bei 211-214° unter Zersetzung schmolz.

$C_{19}H_{19}N_3O_4$	Ber.	C	64.58	H	5.42	N	11.89
(353.3)	Gef.	C	64.76	H	5.37	N	11.95

d) Reduktion zu 2-Hydroxymethyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (54)

864 mg (2.0 mMol) 30i, 300 mg (8.17 mMol) $NaBH_4$, 20 ml Äthanol, 1 Tag Rühren bei Raumtemp. 15 Min. Erhitzen auf dem Dampfbad.

Aufarbeitung, Variante B: gelbes Harz, das nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Petroläther (die Verunreinigungen schieden sich zuerst ab) 410 mg 54 (63%) in gelben Kristallen lieferte; Schmp. 162-163°.

$C_{19}H_{19}N_3O_3$	Ber.	C	66.46	H	5.88	N	12.92
(325.3)	Gef.	C	66.64	H	5.75	N	13.08

e) Deprotonierung von 30i zu 2-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34i)

425 mg (0.98 mMol) 30i, 1.0 ml (7 mMol) Triäthylamin, 15 ml Benzol, 1 Tag Rühren bei Raumtemperatur. Nach Absaugen vom Triäthylammoniumbromid und Konzentration i. Vak. resultierten 405 mg oranges Harz, das sich beim Digerieren mit siedendem Äthanol unter Aufschäumen und Dunkelfärbung zersetzte. Wegen seiner Temperaturempfindlichkeit konnte 34i nicht analysenrein erhalten werden.

Die Identifizierung der Verbindung erfolgte durch ihr IR- und NMR-Spektrum:

IR (Film): CO 1756/cm

NMR ⁴⁶: τ 1.6 - 3.3 m 6H (aromat. H)

4.53 d 1H $J=2.5$ (C^2 -H)

4.86 d 1H $J=2.5$ (C^1 -H)

6.16 s 3H (Ester-Methyl-H)

6.75 m 4H (C^5 -, C^6 -H)

8B. 2-Methoxycarbonyl- und 1-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34i und 34j)
(Synthese aus 20 und Propiolsäure-methylester)

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-pyrazol-4-carbonsäure-methylester (26j) und -5-carbonsäure-methylester (26i)

4,270 g (10,0 mMol) 20, 7,10 g (84,5 mMol) Propiolsäure-methylester, 5,0 ml (35 mMol) Triäthylamin, 100 ml Benzol, 5 Min. Rühren bei Siedetemperatur.

Das ölige Reaktionsprodukt wurde wiederholt mit heißem Äther digeriert und der Extrakt von dunklen Verunreinigungen abgesaugt. Aus dem Filtrat kristallisierten nach einiger Zeit 2,62 g 26i (61%) in Form farbloser Plättchen, die bei 120° sinterten und sich zwischen 170 und 200° langsam zersetzten. Die Analysenprobe (Acetonitril) schmolz im selben Temperaturbereich.

C ₁₉ H ₁₆ BrN ₃ O ₄	Ber.	C	53,03	H	3,75	N	9,76
(430,3)	Gef.	C	53,08	H	3,66	N	9,61

Aus der Mutterlauge kristallisierten nach längerem Aufbewahren 340 mg 26j (8%) als farblose Nadeln mit Schmp. 150-153° (Zers.).

Umlösen aus Acetonitril steigerte den Schmelzbereich auf 153-155° (Zers.).

C ₁₉ H ₁₆ BrN ₃ O ₄	Ber.	C	53,03	H	3,75	N	9,76
(430,3)	Gef.	C	52,90	H	3,74	N	9,53

b) Cyclisierung von 26i zu 2-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (29i)

α) Thermischer Ringschluß

100 mg (0,23 mMol) 26i, 10 ml Acetonitril, 30 Min. Kochen.

85 mg 29i (85%), farblose Plättchen, Schmp. 208-211° (Zers.).

Umlösen aus Methylenchlorid/Acetonitril brachte keine Änderung des Schmelzbereichs.

C ₁₉ H ₁₆ N ₃ O ₄]Br	Ber.	C	53,03	H	3,75	N	9,76
(432,3)	Gef.	C	53,63	H	3,91	N	9,70

Nach 20stdg. Reaktion in siedendem Acetonitril kristallisierten bei gleichem Ansatz 30 mg (31%) gelbe Nadeln, die als decarboxyliertes Material 29a identifiziert wurden (IR-Vergleich).

β) Cyclisierung mit Silber-tetrafluoroborat

310 mg (0.72 mMol) 26i, 145 mg (0.75 mMol) AgBF₄, 20 ml Nitromethan, 5 Min. Rühren bei Raumtemperatur.

Aus Äthanol kamen 175 mg (57%) bräunliche Kristalle mit Schmp. 203-206°. Aus Methylenchlorid/Äthanol kristallisierten farblose Plättchen, die bei 208-211° unter Zersetzung schmolzen und durch IR-Vergleich als 29i erkannt wurden.

c) Cyclisierung von 26j zu 1-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-salzen 29j

α) Thermische Cyclisierung zu 29j

250 mg (0.58 mMol) 26j, 15 ml Methanol, 3 Tage Rühren bei Siedetemperatur.

Aus Methanol kristallisierten 220 mg Bromid 29j (88%) als gelbliche Nadeln mit Schmp. 208-209° (Zers.). Die fast farblosen Nadeln der Analysenprobe (Methanol/Äthanol) schmolzen bei 213-215° unter Zersetzung.

C ₁₉ H ₁₆ N ₃ O ₄]Br	Ber.	C	53.03	H	3.75	N	9.76
(430.3)	Gef.	C	53.06	H	3.86	N	9.59

β) Ringschluß mit Silbertetrafluoroborat zu BF₄-29j

80 mg (0.186 mMol) 26j, 195 mg (1.0 mMol) AgBF₄, 5 ml absol. Nitromethan, 10 Min. Rühren bei Raumtemp.

Aus Äthanol 60 mg Fluoroborat BF₄-29j (74%), farblose Kristalle, die sich bei 186-188° zersetzten.

Das IR-Spektrum des Präparats ist bis auf die breite BF-Absorption bei 1050/cm deckungsgleich mit dem des Bromids 29j.

d) Versuch, 29j mit Natriumborarat zu reduzieren

430 mg (1.0 mMol) 29i, 100 mg (2.7 mMol) NaBH₄, 20 ml Äthanol, eintg. Rühren bei Raumtemperatur.

Es konnte nur ein amorphes rotoranges Harz isoliert werden, dessen IR-Spektrum keine CO-Absorption zeigte.

Ein weiterer Versuch mit 30 Min. Reaktionszeit brachte kein besseres Ergebnis.

Eine Methode, 2-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo-[5,1-a]isochinolin (34i) wenigstens roh zu erhalten, wurde unter 8A,c) beschrieben.

e) Reduktion von 29j zu 1-Methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34j)

125 mg (0.29 mMol) 29j, 50 mg (1.36 mMol) NaBH₄, 10 ml Äthanol, 18stdg. Rühren bei Raumtemperatur.

Aufarbeitung, Variante B: 90 mg 34j (88%) als goldgelbe, verfilzte Nadeln mit Schmp. 181° (Zers.; Sintern bei 168°). Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol brachte unverändert schmelzendes Material.

C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄	Ber.	C	64.94	H	4.88	N	11.96
(351.4)	Gef.	C	64.94	H	4.90	N	12.01

f) Unabhängige Synthese von 26i durch Dehydrierung von 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-2'-pyrazolin-5-carbonsäuremethylester (27i)

Eine Lösung von 2.590 g (5.99 mMol) 26i in 40 ml absol. Methylenchlorid wurde mit 2.80 g (6.3 mMol) trockenem Blei-tetraacetat in 10 ml absol. Dichlormethan vereinigt und 2 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Man versetzte die Lösung unter Rühren mit 10 ml verd. Essigsäure sowie 2 ml Hydrazin-hydrat-Lösung, trennte im Scheidetrichter und schüttelte die organische Phase dreimal mit je 20 ml Wasser aus. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels wurde mit Methanol aufgenommen: 2.0 g (78%) farblose Schuppen, die bei 120° sinterten und sich bei 185-190° zersetzten.

Das IR-Spektrum bestätigt die Identität des Präparats mit authent. Material.

9. 2-Methyl-2-methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (35k)

a) 5-Methyl-1-(p-nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-2'-pyrazolin-carbonsäure-5-methylester (27k)

4.270 g (10.0 mMol) 20, 2.00 g (20.0 mMol) Methacrylsäure-methylester, 3 ml (21 mMol) Triäthylamin, 200 ml Benzol, 2 Min. Rühren bei Raumtemperatur.

Aus Äthanol kamen 2.97 g 27k (67%) als gelbe Kristalle mit Schmp. 142° (Zers.). Das Analysenpräparat (aus Methylenchlorid/Acetonitril) schmolz bei 143° unter Zersetzung.

C ₂₀ H ₂₀ BrN ₃ O ₄	Ber.	C	53.83	H	4.52	N	9.42
(446.3)	Ber.	C	53.53	H	4.49	N	9.44

b) Thermischer Ringschluß zu 2-Methyl-2-methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (30k)

1.281 g (2.87 mMol) 27k, 25 ml Acetonitril, 40 Stdn. Rühren bei Rückflußtemperatur.

Aus Äthanol kam ein gelbbraunes Rohprodukt mit Schmp. 179-181°. Nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol erhielt man 895 mg (70%) gelbe Kristalle, Schmp. 184° (Zers.).

$C_{20}H_{20}N_3O_4]$ Br	Ber.	C	53.83	H	4.52	N	9.42
(446.3)	Gef.	C	53.50	H	4.44	N	9.60

c) Reduktion zu 2-Methyl-2-methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (35k)

427 mg (0.96 mMol) 30k, 100 mg (2.7 mMol) Natrium-borhydrid, 15 ml Äthanol, 8 Stdn. Rühren bei Raumtemp.

Aufarbeitung, Variante A: Aus Äthanol 215 mg 35k (61%), gelbe Kristalle mit Schmp. 203-204°. Nach Umlösen aus Methylenchlorid/Acetonitril betrug der Schmelzbereich 205-206°.

$C_{20}H_{21}N_3O_4$	Ber.	C	65.38	H	5.76	N	11.44
(367.4)	Gef.	C	65.07	H	5.64	N	11.36

10A. 1,2-Bis-methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]-isochinolin (34l)

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-2²-pyrazolin-4,5-dicarbon-säure-dimethylester (27l)

427 mg (1.0 mMol) 20, 150 mg (1.04 mMol) Fumarsäure-dimethylester, 0.5 ml (3.5 mMol) Triäthylamin, 20 ml Benzol, 2 Min. Rühren bei Raumtemperatur.

Aus Methanol 400 mg 27l (82%) als gelbe Kristalle, die bei 157° schmolzen. Die Analysenprobe (aus Methylenchlorid/Methanol) zeigte keine Änderung des Schmelzpunkts.

$C_{21}H_{20}BrN_3O_6$	Ber.	C	51.44	H	4.11	N	8.57
(490.3)	Gef.	C	51.55	H	4.07	N	8.64

b) Cyclisierung unter Deprotonierung zu 1,2-Bis-methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (34l)

c) Thermische Reaktion

1.082 g (2.21 mMol) 271, 20 ml Acetonitril, 2 1/2 Tage Rühren in der Siedehitze.

Aus Isopropanol kristallisierten nach einigen Tagen 380 mg 341 (42 %) als bräunliche Kristalle mit Schmp. 160-170°. Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol steigerte den Schmelzbereich der gelben Nadeln auf 169-170°.

$C_{21}H_{19}N_3O_6$	Ber.	C	61.61	H	4.68	N	10.26
(409.4)	Gef.	C	61.35	H	4.35	N	9.99

β) Ringschluß mit AgBF₄

840 mg (1.71 mMol) 271, 833 mg (4.28 mMol) Silber-tetrafluoroborat, 20 ml absol. Nitromethan, 24 Stdn. Rühren bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß.

Aus Äthanol 510 mg 341 (73 %), orangegelbe Kristalle mit Schmp. 165-168°. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äthanol schmolzen die gelben Nadeln bei 168-171°.

IR-Spektrum und Misch-Schmelzpunkt bestätigten die Identität mit dem vorstehend beschriebenen Präparat.

10B. Unabhängige Synthese von 341 aus 20 und Acetylendicarbonsäure-dimethylester

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-pyrazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (261)

2.135 g (5.0 mMol) 20, 4.0 g (28 mMol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester, 1.7 ml (12 mMol) Triäthylamin, 50 ml Benzol, 2 Min. Rühren bei 60°.

Aus Äthanol kristallisierten nach einiger Zeit im Kühlschrank 1.58 g 261 (65 %) als blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 134-136° (Zers.). Nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol farblose Kristalle, die unverändert schmolzen.

$C_{21}H_{18}BrN_3O_6$	Ber.	C	51.65	H	3.71	N	8.60
(488.3)	Gev.	C	51.71	H	3.74	N	8.44

b) Cyclisierung zu 1,2-Bis-methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-tetrafluoroborat (BF₄-291)

488 mg (1.0 mMol) 261, 600 mg (3.1 mMol) AgBF₄, 20 ml absol. Nitromethan, 2stdg. Rühren bei Raumtemp.

Aus Äthanol 425 mg BF₄-291 (86 %), farbl. Kristalle mit Schmp. 193-200° (langs. Zers., Gasentw.), die ohne Reinigung weiterverarbeitet wurden.

IR (KBr): CO 1744/cm (Stufe bei 1730/cm), BF 1060/cm (breit).

Ein Versuch, 261 thermisch durch 4 1/2 tåg. Kochen in Acetonitril zu cyclisieren, lieferte lediglich öliges Material.

c) Reduktion zu 1,2-Bis-methoxycarbonyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (341)

250 mg (0.5 mMol) BF₄-291, 50 mg (1.3 mMol) NaBH₄, 20 ml Äthanol 15 Min. Rühren bei 20°.

Aus Äthanol 150 mg (73%) gelbbraune Kristalle mit Schmp. 166-168°, die IR-identisch mit 341 waren.

11. 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-2²-pyrazolin-4,5-dicarbonsäure-N-phenylimid (27m)

2.140 g (5.0 mMol) 20, 870 mg (5.0 mMol) N-Phenyl-maleinimid, 2.5 ml (17 mMol) Triäthylamin, 70 ml Benzol, 2 Min. Rühren bei Raumtemperatur.

Aus Äthanol 2.50 g (96%) gelbe Kristalle, die sich bei 216-219° zersetzen. Der Zersetzungsbereich des Materials war nach dem Umlösen aus Acetonitril unverändert.

C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O ₄	Ber.	C	57,81	H	3,68	N	10,79
(519.4)	Gef.	C	58,04	H	3,67	N	10,54

Cyclisierungsversuche

a) Thermische Reaktion in Acetonitril

519 mg (1.0 mMol) 27m, 15 ml Acetonitril, Reaktionszeit 24 Stdn. in der Siedehitze (unter Stickstoff).

Aus Äthanol/Methanol (20:1) zunächst amorphes Material, das langsam zu gelblichen Kristallen erstarrte. Nach dem Reinigen aus Methylenchlorid/Methanol wurden 450 mg 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-hydroxyäthyl)-phenyl]-2²-pyrazolin-5,6-dicarbonsäure-N-phenylimid (55) (98%) in Form hellgelber Kristalle isoliert, die bei 203-205° unter Zers. schmolzen. Die Analysenprobe (Methylenchlorid/Methanol) zersetzte sich bei 204-205°.

C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₅	Ber.	C	65,77	H	4,42	N	12,28
(456.4)	Gef.	C	66,00	H	4,58	N	12,65

Mol.Gew. (osmometrisch in Benzol): 473

8) Reaktion mit Silber-tetrafluoroborat

1.038 g (2.0 mMol) 27m, 800 mg (4.1 mMol) AgBF_4 , 10 ml absol. Nitromethan, 20 Stdn. Rühren bei Raumtemp.

Mit Methanol kam gelbes Material, das aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert wurde: 950 mg BF_4 -30m (90 %), gelbe Kristalle, die sich zwischen 190-212° langsam zersetzten.

IR (KBr): CO 1720/cm, 1790/cm; BF 1050 (breit).

Die Verbindung lieferte sowohl bei der Reduktion, als auch bei der Deprotonierung lediglich nichtkristallisierende Öle.

III. 3-(p-Nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-s-triazolo[5,1-a]isochinoline und ein 2,3,5,6-Tetrahydro-Derivat

1. 1-Methyl-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-s-triazolo-[5,1-a]isochinolin (36a)

a) 4-Methyl-1-(p-nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-5-phenyl-Δ²-1,2,4-triazolin (28a)

2.14 g (5.0 mMol) 20, 700 mg (5.88 mMol) Benzal-methylamin, 2.5 ml (18 mMol) Tri-äthylamin, 150 ml Benzol, 2 Stdn. Rühren bei Raumtemperatur.

Aus Äthanol 1.49 g (64 %) rotorange Kristalle, die bei 147-149° unter Zersetzung schmolzen. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol zersetzte sich die Analysenprobe bei 153-155°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$	Ber.	C	59.36	H	4.54	N	12.04
(465.3)	Gef.	C	59.43	H	4.67	N	12.25

b) Thermische Cyclisierung zu 1-Methyl-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-s-triazolo[5,1-a]isochinolimum-bromid (31a)

465 mg (1.0 mMol) 28a, 20 ml Acetonitril; es wurde 24 Stdn. in der Siedehitze gerührt.

Das ölige, orange Reaktionsprodukt konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und wurde deshalb direkt reduziert.

Wurde die Lösung von 460 mg dieses Öls in Isopropanol 24 Stdn. gekocht, so konnten nach dem Erkalten 272 mg (96 % bez. auf 28a) gelbliche Kristalle mit Schmp. 166° isom. liert werden. Nach Umlösen aus Methylenchlorid/Isopropanol schmolz das Material bei 168-169°.

Den Analysenwerten zufolge liegt 2-(p-Nitro-phenylamino)-3,4-dihydro-isocarbo-
styril (69) vor.

$C_{15}H_{13}N_3O_4$	Ber.	C	63,60	H	4,59	N	14,71
(285,3)	Gef.	C	63,67	H	4,77	N	14,53

IR (KBr): NH 3250/cm, CO 1665/cm.

c) Reduktion zu 1-Methyl-2-phenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-
s-triazolo[5,1-a]isochinolin (36a)

460 mg des unter b) beschriebenen öligen Rohprodukts wurden in 20 ml Äthanol gelöst und mit 150 mg (4.1 mMol) $NaBH_4$ 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Aufarbeitung, Variante A: Aus Äthanol kamen 185 mg 36a (48%, bezogen auf 28a) als hellgelbe Kristalle, die bei 148-151° unter Zersetzung schmolzen. Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äthanol blieb ohne Einfluß auf den Schmelzbereich.

$C_{23}H_{22}N_4O_2$	Ber.	C	71,50	H	5,70	N	14,50
(386,4)	Gef.	C	71,78	H	5,83	N	14,68

Die Identität der Verbindung mit authentischem Material (Lit. ⁷ Schmp. 147-148°, Zers.) wurde durch IR-Vergleich gesichert.

2. 1,2-Diphenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-s-triazolo[5,1-a]
isochinolin (36b)

a) 1-(p-Nitrophenyl)-3-[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-4,5-diphenyl-Δ²-
1,2,4-triazolin (28b)

427 mg (1.0 mMol) 20, 181 mg (1.0 mMol) Benzalanilin, 0,5 ml (3.6 mMol) Triäthylamin, 20 ml Benzol, 2 Min. Rühren bei Raumtemp.

Mit Methanol kamen nach Anreiben 425 mg ziegelrote Kristalle mit Schmp. 146-160°; durch Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol erhielt man 395 mg 28b (80%) als rote Kristalle, die bei 165-167° unter Zersetzung schmolzen.

$C_{28}H_{23}BrN_4O_2$	Ber.	C	63,76	H	4,39	N	10,62
(527,4)	Gef.	C	63,51	H	4,35	N	10,48

b) Thermischer Ringschluß zu 1,2-Diphenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-
tetrahydro-s-triazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (31b)

527 mg (1.0 mMol) 28b, 15 ml Acetonitril, 18 Stdn. Rühren bei Rückflußtemperatur.

Das ölige Reaktionsprodukt wurde mit Äther digeriert und der unlösliche Rückstand mit heißem Isopropanol aufgenommen: 410 mg (78%) bräunliches Material mit Schmp. 160-161⁰. Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol lieferte 31b in gelblichen Nadeln, die bei 163-165⁰ schmolzen, bei 180⁰ wieder erstarrten, um bei 239-240⁰ (Zers.) erneut zu schmelzen.

$C_{29}H_{23}N_4O_2$]Br	Ber.	C	63.76	H	4.39	N	10.62
(527.4)	Gef.	C	63.21	H	4.59	N	10.84

Bei längerem Kochen in Alkoholen erleidet 31b möglicherweise ähnliche Zersetzung wie 31a, jedoch konnte hier ein entsprechendes Abbauprodukt nicht gefaßt werden.

c) Reduktion zu 1,2-Diphenyl-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-s-triazolo[5,1-a]isochinolin (36b)

263 mg (0,50 mMol) 31b, 50 mg (1.36 mMol) Natrium-borhydrid, 10 ml Äthanol, 24 Stdn. Rühren bei Raumtemp.

Aufarbeitung, Variante A: Aus Methanol kamen langsam 170 mg (76%) bräunliche Kristalle mit Schmp. 171-173⁰ (Zers.). Nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Acetonitril schmolzen die gelben Kristalle der Analysenprobe bei 171-172⁰ (Zers.)

$C_{28}H_{24}N_4O_2$	Ber.	C	74.98	H	5.39	N	12.50
(448.5)	Gef.	C	74.77	H	5.33	N	12.64

3. 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-s-triazolo[5,1-a]isochinolin (33)

a) 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-5,6-dihydro-s-triazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (32)

2.140 g (5.0 mMol) 20, 5.00 g (41.3 mMol) Benzaldoxim, 2 ml (14 mMol) Triäthylamin, 40 ml Benzol, 45 Min. Rühren bei Rückflußtemp.

Das ölige Rohprodukt wurde mit 100 ml Äther/Petroläther (1:1) digeriert und der verbleibende Rückstand mit Äthanol angerieben: 426 mg (19%) bräunlich rosa-farbenen kristallinen Materials, das bei 320⁰ unter Zersetzung schmolz. Nach Entfärbung mit Aktivkohle in Äthanol kristallisierte 32 in fast farblosen Nadeln, die sich bei 323⁰ zersetzten.

$C_{22}H_{17}N_4O_2$]Br	Ber.	C	58.81	H	3.82	N	12.47
(449.3)	Gef.	C	58.58	H	4.00	N	12.22

Aus der Mutterlauge konnte kein weiteres Produkt mehr isoliert werden.

b) Reduktion zu 2-Phenyl-3-(p-nitrophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-s-triazolo
[5,1-a]isochinolin (33)

300 mg (0.67 mMol) 32, 100 mg (2.7 mMol) NaBH₄, 20 ml Äthanol, 24 Stdn. Rühren bei Raumtemp.

Aufarbeitung, Variante B: 245 mg 33 (99%) als rote Kristalle mit Schmp. 198-205° (Zers.). Aus Methylenchlorid/Äthanol rote Nadeln, die sich bei 198-201° zersetzen.

C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₂	Ber.	C	71.34	H	4.90	N	15.12
(370.4)	Gef.	C	71.81	H	4.95	N	15.25

Saure Hydrolyse

Eine Suspension von 260 mg (0.70 mMol) 33 in 5 ml Äthanol wurde mit einer Lösung von 198 mg (1.0 mMol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 1 ml konz. H₂SO₄ und 1.5 ml Wasser versetzt und 18 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten kristallisierten 180 mg Benzaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (95%) mit Schmp. 238-239°.

Identifizierung durch IR-Vergleich mit einem authentischen Präparat.

4. Umsetzung von 20 in Benzonitril

427 mg (1.0 mMol) 20, 5 ml Benzonitril, 0.3 ml (2 mMol) Triäthylamin; Reaktion 1 Min. ohne Lösungsmittel bei Raumtemp. Danach wurden 50 ml Benzol zugegeben, von Triäthylammonium-bromid abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Den öligen Rückstand nahm man mit heißem Äthanol auf; 250 mg (72%) eines rotbraunen, kristallinen Materials mit Schmp. 200° (Zers.). Aus Benzol/Acetonitril kristallisierten karmotenenrote Prismen, die bei 215-217° (Zers.) schmolzen.

Den Analysenwerten zufolge war 1,4-Di-(p-nitrophenyl)-3,6-di[o-(β-bromäthyl)-phenyl]-1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazin 70 gebildet worden.

C ₃₀ H ₂₄ Br ₂ N ₄ O ₆	Ber.	C	52.12	H	3.50	N	12.15
(692.4)	Gef.	C	52.04	H	3.50	N	12.24

C. 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-pyrazol-Derivate aus C-Phenyl-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin (49)

Cycloadditionen des C-Phenyl-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimins

Allgemeine Versuchsvorschrift

Eine Benzollösung von Benz-(p-nitrophenyl)-hydrazid-chlorid (46) wurde in Gegenwart der zu addierenden Komponente in der Siedehitze unter Rühren mit Triäthylamin versetzt. Nach dem Erkalten saugte man vom ausgefallenen Triäthylammonium-chlorid ab, engte das Filtrat unter vermindertem Druck ein, brachte den Rückstand durch geeignete Lösungsmittel zur Kristallisation und reinigte das Produkt durch Umlösen.

1. 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-5-cyano- Δ^2 -pyrazolin (48) ³⁹

4.140 g (15,0 mMol) 46, 5,0 g (94 mMol) Acrylnitril, 5,0 ml (35 mMol) Triäthylamin, 60 ml Benzol, 5min. Rühren bei Rückflußtemperatur, 4 Stdn. bei Raumtemperatur. Aus Äthanol 3,64 g (83 %) gelbe Kristalle mit Schmp. 218-219° (Zers. unt. Gasentw.). Die Analysenprobe (Methylenchlorid/Äthanol) schmolz unverändert (Lit. ³⁹ Schmp. 206-208°).

C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂	Ber.	C	65.74	H	4.14	N	19.17
(292.3)	Gef.	C	65.92	H	4.21	N	19.32

HCN-Eliminierung aus 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-5-cyano- Δ^2 -pyrazolin (48)

292 mg (1,0 mMol) 48 wurden in 20 ml 5proz. methanol. Kalilauge 24 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten saugte man ab und kristallisierte aus Methylenchlorid/Acetonitril: 185 mg (70 %) 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-pyrazol (49) in Form gelblicher Nadeln, die bei 170° schmolzen.

C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O ₃	Ber.	C	67.91	H	4.18	N	15.85
(265.3)	Gef.	C	68.07	H	4.18	N	15.72

2. 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-4,5-trans-dicyano- Δ^2 -pyrazolin (50)
und 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-4-cyano-pyrazol (51)

4.140 g (15,0 mMol) 46, 3,90 g (50,0 mMol) Fumarsäure-dinitril, 150 ml Benzol, 5,0 ml (35 mMol) Triäthylamin, 15 Min. Rühren in der Siedehitze. Nach dem Absaugen wurde der Filtrerrückstand mit Äthanol und Äther gewaschen; Oliv-farbene Kristalle,

die bei 213-224° unter Zers. schmolzen. Aus Methylenchlorid/Acetonitril kristallisierten 3,18 g (73 %) farblose Prismen, Schmp. 233-234° (Zers.).

Die Analysenwerte lehrten, daß das erwartete Dicyano-pyrazolin 50 unter den Reaktions- bzw. Aufarbeitungsbedingungen bereits in das Pyrazolnitril 51 übergegangen war.

$C_{16}H_{10}N_4O_2$	Ber.	C	66.20	H	3.47	N	19.30
(290.2)	Gef.	C	65.88	H	3.42	N	19.29

Das Filtrat wurde unter vermind. Druck eingengt und mit Acetonitril aufgenommen. Nach 2 Tagen kristallisierten 450 mg (9.5 %) Dicyanopyrazolin 50 als gelbl. Nadeln, die bei 190° schmolzen und sich bei 200° unter Gasentwicklung zersetzten. Die Analysenprobe (Methylenchlorid/Acetonitril) schmolz unverändert.

$C_{17}H_{11}N_5O_2$	Ber.	C	64.40	H	3.47
(317.3)	Gef.	C	64.89	H	3.66

IR (KBr): CN 2227/cm, 2217/cm.

Saure Hydrolyse von 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-4-cyano-pyrazol (51)

500 mg (1.72 mMol) 51 wurden mit einer Lösung von 1,5 ml konz. Schwefelsäure und 1 ml Wasser in 7.5 ml Eisessig 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten nahm man mit dem 3fachen Volumen Wasser auf und extrahierte mit Methylenchlorid. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 2n Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung mit 2n Salzsäure kristallisierten 17 mg 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure (68) (3 %) mit Schmp. 255-256°. Die Analysenprobe schmolz nach Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol bei 256° Zers. unter Gasentw.).

$C_{16}H_{11}N_3O_4$	Ber.	C	62.13	H	3.59	N	13.59
(309.3)	Gef.	C	61.69	H	3.64	N	13.45

Die Methylenchlorid-Phase wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Acetonitril aufgenommen; 240 mg 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-pyrazol (49) (53 %) in blaßgelben Nadeln, Schmp. 170°.

Die Identität des Produkts mit 49 ist durch IR-Vergleich gesichert.

Bei einem ähnlichen Hydrolyseversuch (24stdg. Kochen am Rückflußkühler) konnten einzig 78 % 49 isoliert werden.

Die basische Hydrolyse (gesätt. KOH in 96proz. Äthanol, 3täg. Rückflußkochen) lieferte in 98proz. Ausbeute das Edukt 51 zurück.

3. 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-2-pyrazolin-5-carbonsäure-methylester (52)

2.760 g (10.0 mMol) 46, 2.580 g (30.0 mMol) Acrylsäure-methylester, 2.0 ml (14 mMol) Triäthylamin, 75 ml Benzol, 5 Min. Rühren unter Rückfluß, 2 Tage bei Raumtemperatur.

Aus Äthanol 2.89 g (89%) gelbe Kristalle mit Schmp. 197°. Analysenrein (Methylenchlorid/Acetonitril) schmolz 52 bei 198°.

$C_{17}H_{14}N_3O_4$	Ber.	C	62.76	H	4.65	N	12.92
(325.3)	Gef.	C	62.69	H	4.61	N	12.93

a) Dehydrierung von 52 zum Pyrazol 64

650 mg (2.0 mMol) 52, 1.296 g (2.9 mMol) trockenes Blei-tetraacetat, 120 ml absol. Methylenchlorid, 18 Stdn. Rühren bei Raumtemp. Nach Zusatz von 25 ml 20proz. Essigsäure wurde mit 5 ml 80proz. Hydrazinhydrat verrührt und schließlich im Scheidetrichter getrennt. Man schüttelte die organische Phase mehrmals mit Wasser aus, zog das Lösungsmittel im Vakuum ab und nahm den Rückstand mit Acetonitril auf; 580 mg (90%) farbloser Schuppen mit Schmp. 173°, die durch Misch-Schmelzpunktsbestimmung und IR-Vergleich als 64 (s.u.) identifiziert wurden.

4. 1-(p-Nitrophenyl)-4-phenyl-pyrazol-5-carbonsäure-methylester (64)

2.760 g (10.0 mMol) 46, 5.040 g (60.0 mMol) Propiolsäure-methylester, 2 ml (14 mMol) Triäthylamin, 75 ml Benzol, 2stdg. Rühren bei Siedetemperatur.

Aus dem Filtrerrückstand wurden nach Waschen mit 50proz. Äthanol 1.0 g 1,4-Di-(p-nitrophenyl)-3,6-diphenyl-1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazin (65) (42%) als rote Nadeln isoliert, die bei 310° unter Zersetzung schmolzen. Nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol Schmp. 311° (Zers.) (Lit. ⁵⁴ Schmp.: 300°, ³² 308-309° Zers.).

$C_{26}H_{18}N_6O_4$	Ber.	C	65.26	H	3.79
(478.5)	Gef.	C	65.38	H	3.76

Aus dem Filtrat kristallisierten nach dem Einengen und Aufnehmen in Äthanol 1.395 g 64 (43%) in schwach rosa Plättchen mit Schmp. 156-158°. Die silbrigen Schuppen der Analysenprobe (Methylenchlorid/Acetonitril) schmolzen bei 172-173°.

$C_{17}H_{13}N_3O_4$	Ber.	C	63.16	H	4.06	N	13.00
(323.3)	Gef.	C	63.47	H	4.23	N	13.09

IR (KBr): CO 1721/cm; 1689/cm (schwach); Diskussion S. 46.

Saure Hydrolyse von 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-pyrazol-5-carbonsäure-methylester (64)

323 mg (1.0 mMol) 64 wurden in einer Lösung aus 7.5 ml Eisessig, 1 ml Wasser und 1.5 ml konz. H_2SO_4 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser verblieben 225 mg 1-(p-Nitrophenyl)-3-phenyl-pyrazol-5-carbonsäure (67) (71%) in farblosen Nadeln, die sich bei 257° unter Gasentwicklung zersetzten. Analysenrein (aus Methylenchlorid/Methanol) schmolz das Präparat bei $258-259^\circ$ (Zers.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$	Ber.	C	62.13	H	3.59	N	13.59
	Gef.	C	62.14	H	3.72	N	13.47

Alkalische Hydrolyse von 64 in 5proz. methanolischer Kalilauge erbrachte nach 2 1/2tägigem Rühren bei Raumtemperatur und nachfolgendem 4stündigem Kochen 68% an 67.

D. 1,2,3,5,6,10b-Hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinoline durch BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung von 2-(β -Aryläthyl)-pyrazolidin-3-onen

I. 1-Phenyl-2-(β -aryläthyl)-pyrazolidin-3-one 74

1. 1-Phenyl-2-(β -phenyläthyl)-pyrazolidin-3-on (74a)

a) aus 1-Phenyl-pyrazolidin-3-on (72a) und β -Phenyl-äthylbromid

Die Lösung von 11.45 g (72.5 mMol) 72a und 13.50 g (73.0 mMol) β -Phenyl-äthylbromid in 100 ml absol. Aceton wurde mit 10.5 g (75 mMol) frisch geglühtem Kaliumcarbonat 18 Stdn. in der Siedehitze gerührt. Nach dem Erkalten saugte man ab, engte i. Vak. ein und nahm mit Äther auf. Die trübe Lösung wurde mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet. Den öligen Eindampfrückstand destillierte man im Hochvakuum: 13.50 g 74a (70%) als viskoses, gelbliches Öl mit Sdp. $170^\circ/10^{-4}$ Torr.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	Ber.	C	76.66	H	6.81	N	10.51
(266.3)	Gef.	C	76.71	H	6.87	N	10.51

b) aus 72a und β -Phenyl-äthylchlorid

Eine Lösung von 3.24 g (20.5 mMol) 72a und 2.81 g (20.0 mMol) β -Phenyl-äthylchlorid in 25 ml Acetonitril wurde mit 5.0 g (35 mMol) frisch geglühtem Kaliumcarbonat versetzt und unter Rühren 24 Stdn. rückfließend gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a) beschrieben. Die Ausbeute an 74a betrug 2.60 g (48%).

2. 1-Phenyl-2-[β -(3',4'-dimethoxyphenyl)-äthyl]-pyrazolidin-3-on (74b)

Ein Gemisch von 2.005 g (10,0 mMol) β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylchlorid (73b), 1.58 g (10,0 mMol) 72a und 3,0 g (22 mMol) frisch geglühtem Kaliumcarbonat in 25 ml absol. Aceton wurde im Stickstoffstrom 3 Tage unter Rühren am Rückflußkühler gekocht. Man arbeitete wie bei 1.a) beschrieben auf und erhielt bei $170-200^{\circ}/10^{-3}$ Torr ein trübes, hochviskoses, gelbliches Öl. Digerieren mit Äthanol lieferte 425 mg (13%) einer Verbindung ungeklärter Konstitution als farblose Kristalle mit Schmp. $110-111,5^{\circ}$.

$C_{19}H_{20}N_2O_3$	Ber.	C	70.35	H	6.21	N	8.64
(324.4)	Gef.	C	70.42	H	6.29	N	8.80

Mol. Gew. (osmometrisch in Benzol): 330

Das in der alkoholischen Mutterlauge verbliebene Hauptprodukt wurde erneut destilliert. Bei einer Badtemperatur von $170-200^{\circ}/10^{-3}$ Torr gingen 1.965 g 74b (60%) als schwach trübes, gelbliches, hochviskoses Öl über. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verarbeitet.

3. 1,5-Diphenyl-2-(β -phenyläthyl)-pyrazolidin-3-on (74c)

Die Lösung von 700 mg (5,0 mMol) β -Phenyl-äthylchlorid und 1.20 g (5,13 mMol) 1,5-Diphenyl-pyrazolidin-3-on (72b) in 30 ml Aceton wurde mit 2,0 g (14,5 mMol) frisch geglühtem Kaliumcarbonat unter Rühren 5 Tage im Stickstoffstrom am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten saugte man ab und nahm den Eindampfrückstand mit warmem Äther auf: 1.22 g (71%) farblose Kristalle mit Schmp. $160-164^{\circ}$. Nach dem Umlösen aus Isopropanol schmolz die Analysenprobe bei $164-165^{\circ}$.

$C_{23}H_{22}N_2O$	Ber.	C	80.67	H	6.47	N	8.18
(342.4)	Gef.	C	80.62	H	6.25	N	8.05

4. 1,5-Diphenyl-2-[β -(3',4'-dimethoxyphenyl)-äthyl]-pyrazolidin-3-on (74d)

a) aus 72b und 3,4-Dimethoxyphenyl-äthylchlorid (73b)

1.10 g (5,5 mMol) β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylchlorid (73b), 1.27 g (5,4 mMol) 72b, und 2,0 g (14,5 mMol) frisch geglühte Pottasche wurden in 30 ml Acetonitril unter Rühren 5 Tage im Stickstoffstrom rückfließend gekocht. Nach dem Abtrennen des anorg. Materials engte man das Filtrat i. Vak. ein, nahm mit Methylchlorid auf und schüttelte die Lösung mehrmals mit Wasser. Bei der Vakuumdestillation des Essigsäureäthers

(240°/10⁻³ Torr) gingen 1.70 g (79%) gelbliches, bei Raumtemperatur erstarrendes Harz über. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiterverwendet.

b) aus 72b und 3,4-Dimethoxyphenyl-äthyljodid (73c)

2.91 g (9.97 mMol) 3,4-Dimethoxyphenyl-äthyljodid, 2.38 g (10.2 mMol) 72b und 4.0 g (29 mMol) frisch geglühtes Kaliumcarbonat wurden in 30 ml Acetonitril 8 Tage wie unter 4.a) beschrieben umgesetzt. Nach analoger Aufarbeitung erhielt man 2.22 g 74d (56%).

II. 8,9-Dimethoxy-3-phenyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a] isochinolinium-jodide 75

1. 8,9-Dimethoxy-3-phenyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a] isochinolinium-jodid (75b)

Man erhitzte 500 mg (1.55 mMol) 74b in 4 ml Phosphoroxychlorid 2 Stdn. am Rückflußkühler. Nach dem Abkühlen wurde erst mit Petroläther, dann mit Äther digeriert und vom dunklen öligen Rückstand dekantiert, der anschließend mit Wasser ausgekocht wurde. Dem wäßrigen Extrakt ließ man (nach Klärung mit etwas Aktivkohle in der Siedehitze) eine konzentrierte Lösung von 3 g Kaliumjodid in Wasser zufließen. Dabei schied sich ein gelbes Öl ab, das nach längerem Aufbewahren im Kühlschrank erstarrte; 490 mg 75b (72%) als gelbe Kristalle mit Schmp. 185-188°. Nach dem Umlösen aus Isopropanol schmolz die Analysenprobe bei 191-192°.

$C_{19}H_{21}N_2O_2$]J	Ber.	C	52.30	H	4.85	N	6.42
(436.3)	Gef.	C	52.35	H	4.85	N	6.72

2. 8,9-Dimethoxy-2,3-diphenyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a] isochinolinium-jodid (75d)

1.70 g (4.27 mMol) 74d wurden in 4 ml Phosphoroxychlorid wie vorstehend beschrieben umgesetzt.

Die Ausbeute an 75d betrug 765 mg (35%), gelbliche Kristalle mit Schmp. 190-196°.

Die Analysenprobe (Isopropanol) schmolz bei 195-197.5°.

$C_{25}H_{25}N_2O_2$]J	Ber.	C	58.58	H	4.92	N	5.47
(512.4)	Gef.	C	58.27	H	4.99	N	5.20

III. 8,9-Dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]-isochinoline 76

1. 8,9-Dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolin (76b)

600 mg (1.37 mMol) 75b und 300 mg (8.17 mMol) Natrium-borhydrid wurden in 10 ml Äthanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen i. Vak. nahm man mit Methylenchlorid auf und saugte ab. Das Filtrat wurde erneut konzentriert und mit heißem Methanol digeriert. Beim Abkühlen kamen farblose Kristalle mit Schmp.

111-116⁰. Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol erbrachte 300 mg (70%) farblose Kriställchen, die bei 119⁰ schmolzen.

C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	Ber.	C	73.52	H	7.14	N	9.02
(310.4)	Gef.	C	73.59	H	7.19	N	9.26

2. 8,9-Dimethoxy-2,3-diphenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo[5,1-a]-isochinolin (76d)

Ein Gemisch von 185 mg (0.36 mMol) 75d, 120 mg (3.37 mMol) NaBH₄ und 5 ml Äthanol wurden im offenen Kolben auf dem Dampfbad bis zur Trockne eingedampft. Man nahm mit Methylenchlorid auf, saugte ab und engte das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand lieferte mit Methanol 85 mg (61%) farblose Kristalle, Schmp. 186-188⁰, die nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol bei 189⁰ schmolzen.

C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	Ber.	C	77.69	H	6.78	N	7.25
(386.5)	Gef.	C	77.39	H	6.88	N	7.18

E. Cycloadditionen des 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imins

Allgemeine Versuchsvorschrift

1,6,7-Trimethoxy-2-(p-nitro-phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (82) wurde mit der zu addierenden Komponente in einem inerten Lösungsmittel, meist unter Erwärmen, zur Reaktion gebracht. Man engte unter vermindertem Druck ein und brachte den Rückstand mit Alkoholen zur Kristallisation.

I. 8,9-Dimethoxy-3-(p-nitrophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrazolo-
[5,1-a]isochinolin-Derivate 83

1. 2-Phenyl-Abkömmling 83a

359 mg (1.0 mMol) 82, 235 mg (2.26 mMol) Styrol, 15 ml Acetonitril, 5 stdg. Rühren bei Raumtemp., 4 Stdn. in der Siedehitze.

Aus Methanol 359 mg (83%) gelbe Kristalle mit Schmp. 209-211⁰, die nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol bei 213⁰ schmolzen.

$C_{25}H_{25}N_3O_4$	Ber.	C	69,58	H	5,84	N	9,74
(431,5)	Gef.	C	69,85	H	5,83	N	9,89

Ein gleicher Ansatz wie oben wurde 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt.

Neben 20% 83a wurden hier noch 40% Ausgangsmaterial 82 isoliert.

2. 2,2-Diphenyl-Abkömmling 83b

359 mg (1.0 mMol) 82, 270 mg (1.5 mMol) 1,1-Diphenyl-äthylen, 15 ml Chloroform, eintäg. Kochen unter Rückfluß.

Aus Acetonitril 405 mg (80%) gelbe Kristalle mit Schmp. 221⁰. Dreimaliges Umlösen aus Methylenchlorid/Äthanol brachte den Schmelzpunkt auf 232⁰ (Zers.).

$C_{31}H_{29}N_3O_4$	Ber.	C	73,36	H	5,76	N	8,28
(507,5)	Gef.	C	73,39	H	5,65	N	8,54

3. 1-Methoxycarbonyl-Abkömmling 83c

359 mg (1.0 mMol) 82, 129 mg (1.61 mMol) Acrylsäure-methylester, 15 ml Acetonitril, 1 Tag Rühren bei Raumtemperatur, dann 2 Stdn. in der Siedehitze.

Aus Methanol 350 mg (85%) gelbe Kriställchen mit Schmp. 199-207⁰ (Zers.). Die Analysenprobe (Methylenchlorid/Methanol) schmolz bei 212⁰ (Zers.).

$C_{24}H_{23}N_3O_6$	Ber.	C	61,01	H	5,61	N	10,17
(413,4)	Gef.	C	61,03	H	5,56	N	10,33

4. 1,2-Bis-(methoxycarbonyl)-Abkömmling 83d

359 mg (1.0 mMol) 82, 216 mg (1.5 mMol) Fumarsäure-dimethylester, 15 ml Acetonitril, 1 Tag Rühren bei 20⁰, dann 2 Stdn. in der Siedehitze.

Aus Äthanol 392 mg (83%) gelbe Kristalle, Schmp. 152⁰ (Zers.). Analysenrein (Methanol) schmolz das Präparat bei 157⁰ (Zers.).

$C_{23}H_{25}N_3O_8$	Ber.	C	58.46	H	5.55	N	8.89
(471,5)	Gef.	C	58.78	H	5.36	N	8.82

5. 1,2-Dicarbonsäure-N-phenylimid 83e

359 mg (1.0 mMol) 82, 190 mg (1.1 mMol) N-Phenyl-maleinimid, 15 ml Acetonitril, 2 Stdn. Rühren bei Raumtemp., 2 Stdn. Kochen unter Rückfluß.

Aus Methanol 455 mg (91 %) ockerfarbener Kristalle mit Schmp. 251-253° (Zers.).

Umlösen aus Chloroform/Acetonitril brachte gelbgrüne Kristalle, die sich bei 252-253° zersetzten.

$C_{27}H_{24}N_4O_6$	Ber.	C	64.79	H	4.83	N	11.19
(500,5)	Gef.	C	64.88	H	4.83	N	11.10

6. 1-Cyano-Abkömmling 83f

718 (2.0 mMol) 82, 160 mg (3.0 mMol) Acrylnitril, 30 ml Acetonitril, 4 Stdn. bei Raumtemp., dann 2 Stdn. bei 80°.

Aus Äthanol 705 mg (93 %) gelber Kriställchen mit Schmp. 212-220° (Zers.). Rekristallisation aus Acetonitril/Äthanol steigerte den Schmelzbereich auf 215° (Zers.).

$C_{20}H_{20}N_4O_4$	Ber.	C	63.14	H	5.30	N	14.71
(380,4)	Gef.	C	62.96	H	5.17	N	14.71

II. Derivate des 8,9-Dimethoxy-3-(p-nitrophenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolins 84

1. 2-Phenyl-Abkömmling 84a

359 mg (1.0 mMol) 82, 135 mg (1.32 mMol) Phenylacetylen, 20 ml Chloroform, 3 Tage Rühren bei Raumtemperatur, 1 Stunde unter Rückflußbedingungen.

Der ölige Eindampfrückstand lieferte nach dem Digerieren mit Äthanol 155 mg (36 %) gelbe Kristalle, Schmp. 215-220° (Zers.). Nach Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol schmolz die Analysenprobe bei 234-235° (Zers.).

$C_{25}H_{23}N_3O_4$	Ber.	C	69.91	H	5.40	N	9.79
(429,5)	Gef.	C	70.10	H	5.37	N	9.69

2. 1-Äthoxycarbonyl-2-phenyl-Abkömmling 84b

359 mg (1.0 mMol) 82, 350 mg (2.01 mMol) Phenylpropionsäure-äthylester, 15 ml Acetonitril, 2 Tage Rühren bei Raumtemp., 1 Stunde Erhitzen am Rückflußkühler.

Aus dem öligen Konzentrat kristallisierten mit Äthanol 328 mg (65%) gelbe Prismen, die bei 152° schmolzen. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Acetonitril/Äthanol steigerte den Schmp. auf 155°.

$C_{28}H_{27}N_3O_6$	Ber.	C	67.05	H	5.42	N	8.38
(501.5)	Gef.	C	66.89	H	5.42	N	8.30

3. 1-Methoxycarbonyl-Abkömmling (84c)

359 mg (1.0 mMol) 82, 125 mg (1.5 mMol) Propionsäure-methylester, 15 ml Acetonitril, 18 Stdn. Rühren bei Raumtemp., dann 2 Stdn. bei 80°.

Aus Methanol 355 mg (86%) ockerfarbenes Material mit Schmp. 169-171°. Die gelben Kristalle der Analysenprobe (Methylenchlorid/Acetonitril) schmolzen bei 171°.

$C_{21}H_{21}N_3O_6$	Ber.	C	61.31	H	5.15	N	10.22
(411.4)	Gef.	C	61.46	H	5.16	N	9.99

F. Intramolekulare Stabilisierung des 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-
isochinolin-N-(2',4'-dinitrophenyl)-imins

2-[(1 -Formyl-3',4'-dimethoxy)- β -phenyläthyl]-6-nitro-benztriazol-oxid-(1) (87)

300 mg 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-2-(2',4'-dinitroanilino)-isochinolinium-bromid (85a) (0.66 mMol) wurden in 5 ml Acetonitril suspendiert und mit 0,5 ml (3,6 mMol) Tri-äthylamin versetzt. Nach Rühren über Nacht saugte man vom Triäthylammoniumbromid ab. Aus dem Filtrat wurden nach weitgehendem Einengen mit Äther 210 mg (85%) gelbe Kristalle gefällt, die bei 214-216° unter Zers. schmolzen. Umlösen aus Methylenchlorid/Äther steigerte den Schmelzpunkt auf 230° (Zers.).

$C_{17}H_{16}N_4O_6$	Ber.	C	54.83	H	4.33	N	15.04
(372.3)	Gef.	C	54.43	H	4.34	N	14.77

IR (KBr): CO 1672/cm

G. Säurekatalysierte Umlagerung von 1,2,3,5,6,10b-Hexahydro-s-triazolo-
[5,1-a]isochinolin

I. Umlagerung von 1-Phenyl-2-(diphenylmethyl)-3-methyl-1,2,3,5,6,10b-
hexahydro-s-triazolo[5,1-a]isochinolin

1. 1-Phenyl-2-(diphenylmethyl)-3-methyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-s-triazolo-
[5,1-a]isochinolin (89a)

Eine Suspension von 306 mg (1.0 mMol) N-Phenyl-diphenylacetimid-chlorid ⁵⁹ und 80 mg (0.25 mMol) 7,15-Dimethyl-Py-octahydro-diisochinolino[1,2-c:1',2'-f]-sym.-hexahydro-tetrazin (4a) ¹² in 10 ml Benzol wurde mit 0.5 ml (3.6 mMol) Triäthylamin versetzt und unter Rühren 8 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten saugte man von Triäthylammonium-chlorid ab, engte das Filtrat i. Vak. ein und nahm den Rückstand mit Äthanol auf: Nach einiger Zeit kristallisierten 175 mg (81%) farblose Prismen mit Schmp. 148⁰. Die Analysenprobe (Methylenchlorid/Methanol) schmolz bei 149.5⁰.

C ₃₀ H ₂₇ N ₃	Ber.	C	83.89	H	6.33	N	9.78
(429.5)	Gef.	C	83.63	H	6.20	N	9.90

2. Umlagerung von 89a zu 1,1-Diphenyl-2-phenylamino-3-methyl-1,5,6,10b-
tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (90a)

107 mg (0.25 mMol) 89a wurden durch Erwärmen in 10 ml Methanol gelöst und nach dem Erkalten mit 0.1 ml 61proz. Bromwasserstoffsäure versetzt, wobei sich die Mischung vorübergehend tiefrot färbte. Man konzentrierte i. Vak. und nahm mit warmem Isopropanol auf. Nach einigen Tagen kristallisierten im Kühlschrank 70 mg (66%) farblose Prismen mit Schmp. 225-227⁰, die nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Acetonitril bei 227-228⁰ schmolzen.

C ₃₀ H ₂₈ N ₃]Br	Ber.	C	70.58	H	5.53	N	8.23
(510.5)	Gef.	C	70.60	H	5.54	N	8.01

3. Deprotonierung von 90a zum 1,1-Diphenyl-2-phenylimino-3-methyl-pyrazolidino-
[5,1-a]isochinolin-Abkömmling 91a

510 mg (1.0 mMol) 90a wurden in 5 ml Methanol aufgeschlämmt und mit 2 ml (14 mMol) Triäthylamin 15 Min. gerührt. Nach weitgehendem Einengen kamen 345 mg (80%)

farblose Kristalle mit Schmp. 144-145°. Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol brachte den Schmelzbereich auf 145-146°.

$C_{30}H_{27}N_3$	Ber.	C	83.90	H	6.33	N	9.78
(429.5)	Gef.	C	84.03	H	6.33	N	9.78

4. Unabhängige Synthese von 1,1-Diphenyl-2-phenylamino-3-methyl-1,5,6,10b-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]isochinolinium-bromid (90a)

a) Diphenylacetylchlorid ⁷⁸

88.0 g (415 mMol) Diphenylelessigsäure wurden in 120 g (1.0 Mol) Thionylchlorid 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Destillation im Wasserstrahlvakuum brachte 86 g (90%) gelbliches Öl mit Sdp. 170-174°/14 Torr, das nach einiger Zeit kristallisierte und aus Petroläther zu langen, farblosen Nadeln mit Schmp. 56-57° umgelöst wurde. (Lit. ⁷⁸ Schmp. 55°; Sdp. 175-176°/16 Torr).

b) Diphenylelessigsäure-piperidid ⁶⁰

Der Lösung von 100 g (1.18 Mol) Piperidin in 300 ml Dioxan ließ man langsam unter Kühlung 86 g (374 mMol) Diphenylacetylchlorid in 100 ml Dioxan zufließen. Anschließend rührte man noch 2 Stdn. bei Raumtemp. und goß dann auf Eis: 95 g (91%) farbloses Produkt mit Schmp. 116.5-119° (Lit. ⁶⁰ Schmp. 120-121°). Das Material wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet.

c) Diphenyl-thioacetyl-piperidid (98) ⁶⁰

95.0 g (340.5 mMol) Diphenylelessigsäure-piperidid wurden in 500 ml Pyridin gelöst und unter schnellem Rühren portionsweise mit 120 g (540 mMol) Phosphorpentasulfid versetzt. Man kochte nun 18 Stdn. am Rückflußkühler, ließ nach dem Erkalten in 1 Ltr. Wasser einfließen und machte mit starker Kalilauge alkalisch. Der rosafarbene Niederschlag wurde aus Methylenchlorid/Äthanol zu 62 g (62%) fleischfarbenen Kristallen umgelöst, die bei 160-163° schmolzen (Lit. ⁶⁰ Schmp. 158-160°).

d) Diphenyl-dithioessigsäure-methylester (100) ⁶⁰

Eine Lösung von 62.0 g (210 mMol) 98 und 94.0 g (660 mMol) Methyljodid in 350 ml Methanol kochte man 11 Stdn. unter Rühren am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten wurde i. Vak. eingedunstet und mit 300 ml Methanol aufgenommen. Unter Rühren leitete man nun 8 Stdn. trockenen Schwefelwasserstoff in mäßig starkem Strom ein, ließ über

Nacht im Kühlschrank und saugte schließlich von einigen Verunreinigungen ab. Der Eindampfrückstand des Filtrats wurde mit Äther digeriert, vom Piperidinium-jodid abgesaugt und wieder im Vakuum konzentriert: 43.0 g orangen Öls, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde (Lit. ⁶⁰ Schmp. 53-55°).

e) 1-Methyl-(diphenyl-thioacet)-hydrazid (101) und 2-Methyl-Abkömmling (102) ⁶⁰

Zu einer Lösung von 43.0 g (etwa 166 mMol) des öligen Dithioesters 100 in 250 ml Acetonitril tropfte man langsam und unter Eiskühlung 9.20 g (200.0 mMol) Methylhydrazin in 50 ml Acetonitril. Nach 30min. Rühren bei Raumtemperatur wurde i. Vak. eingeeengt und der hellgelbe, ölige Rückstand mit heißem Methanol digeriert. Das farblose Kristallpulver wurde abgesaugt und 5 Min. bei Raumtemp. mit 2n Natronlauge verrührt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser und Methanol verblieben 20 g farblose Prismen des 1-Methyl-hydrazids 101 mit Schmp. 145-147°. Das alkalische Filtrat blieb nach dem Ansäuern mit Essigsäure klar.

Die methanolische Mutterlauge wurde i. Vak. konzentriert und mit Isopropanol aufgenommen. Nach einiger Zeit kristallisierten im Kühlschrank 7.5 g des farblosen 2-Methylhydrazids 102 mit Schmp. 123-125°. Die Mutterlauge wurde eingeeengt, mit Äther aufgenommen und mit 2n Natronlauge extrahiert. Nach erneutem Konzentrieren und Aufnehmen in Methanol konnten aus der org. Phase noch 3 g 101 mit Schmp. 144-146° gewonnen werden. Aus der wäßrigen Lösung kristallisierten nach Ansäuern mit Essigsäure weitere 5 g 102 (Schmp. 123-125°). Gesamtausbeute: 23.0 g 101 (54%), 12.5 g 102 (29%); 67% bezog. auf 98 (Lit. ⁶⁰ Schmp. 147-148°; 125-127°).

f) Methylthio-hydrazonium-jodid 103

10.0 g (40.4 mMol) 101 und 10 ml (255 mMol) Methyljodid wurden in 150 ml Essigester gelöst und 3 Tage bei Raumtemp. gerührt: 13.45 g 103 (84%), gelbliche Kristalle mit Schmp. 130-133° (Zers.), wurden abgesaugt. Aus Methanol/Isopropanol kamen farblose Plättchen mit unverändertem Schmelzbereich.

$C_{16}H_{19}N_2S^+J^-$	Ber.	C	48.30	H	4.81	N	7.04
(398.3)	Gef.	C	48.45	H	4.53	N	7.02

g) N²-Methyl-N³-phenyl-(diphenylacet)-amidrazonium-jodid (104)

13.45 g (33.8 mMol) 103 wurden in 31.40 g (33.8 mMol) Anilin gelöst und 3 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Man engte im Ölpumpenvakuum ein und digerierte den Rückstand mit Äther. Das erhaltene zähe Harz wurde in Benzol zur Kristallisation gebracht:

12.40 g (83 %) farblose Kristalle mit Schmp. 169–172⁰. Die Analysenprobe (aus Methylenchlorid/Benzol) schmolz bei 171–173⁰.

$C_{21}H_{22}N_3$]J	Ber.	C	56.89	H	5.00	N	9.48
(443.3)	Gef.	C	56.53	H	4.86	N	9.45

p-Nitrobenzyliden-Derivat: 221 mg (0.5 mMol) 104 wurden in 10 ml Methylenchlorid mit 5 ml halbkonz. Ammoniak 5 Min. geschüttelt und die org. Phase unter Zusatz von etwas Benzol und Äthanol im Vakuum eingedunstet. Man löste den öligen Rückstand in 3 ml Methanol, versetzte mit 76 mg (0.5 mMol) p-Nitrobenzaldehyd sowie einem Tropfen Eisessig und kochte kurz auf. Nach dem Erkalten wurde von 135 mg (60 %) gelben Kristallen abgesaugt, die bei 185–190⁰ schmolzen. Der Schmp. des analysenreinen Präparats lag bei 199.5–200.5⁰.

$C_{28}H_{24}N_4O_2$	Ber.	C	74.98	H	5.39	N	12.49
(448.5)	Gef.	C	74.85	H	5.51	N	12.06

g) 1,1-Diphenyl-2-phenylamino-3-methyl-1,5,6,10b-tetrahydro-pyrazolo[5,1-a]-isochinolinium-bromid (90a)

4.43 g (10.0 mMol) 104 wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst, und 5 Min. mit 10 ml halbkonz. Ammoniak geschüttelt; die organ. Phase wurde abgetrennt und mehrmals mit Wasser extrahiert. Nach Versetzen mit etwas Benzol und Äthanol wurde am Rotationsverdampfer getrocknet. Man nahm mit 25 ml Acetonitril auf und vereinigte mit 2.23 g (10.0 mMol) o-[β-(Bromäthyl)]-benzaldehyd. Die Lösung wurde 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten abgesaugt; 3.62 g 90a (71 %) als farblose Prismen mit Schmp. 225–228⁰, deren Identität durch IR-Vergleich gesichert wurde.

II. 1-Phenyl-2-(dicyanomethylen)-3-phenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-s-triazolo[5,1-a]isochinolin (107)

Einer Lösung von 630 mg (2.0 mMol) 1,2-Bis-phenylamino-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (106) ¹¹ und 2 ml (14 mMol) Triäthylamin wurden unter Rühren und Eiskühlung 400 mg (2.72 mMol) 1,1-Dichlor-2,2-dicyano-äthyl⁷⁹ in 2 ml Acetonitril zuge tropft. Man rührte über Nacht, engte i. Vak. ein und nahm den Rückstand mit Methanol auf. Nach längerem Aufbewahren kristallisierten 480 mg (62 %) bräunlicher Prismen, die bei 211–215⁰ schmolzen (Sint. ab 205⁰).

Das Analysenpräparat wurde aus Acetonitril umgelöst; Schmp. 216⁰.

$C_{25}H_{19}N_5$	Ber.	C	77.09	H	4.92	N	17.98
(389.5)	Gef.	C	77.01	H	4.99	N	17.79

Zusammenfassung

1. C-[o-(β -Bromäthyl)-phenyl]-N-(p-nitrophenyl)-nitrilimin (I) ähnelt in Reaktivität und Regioselektivität dem Diphenylnitrilimin. Es vereinigt sich mit Olefinen zu Δ^2 -Pyrazolinen, die sich zu Tetrahydro-pyrazolo-isochinolinium-salzen cyclisieren lassen. Reduktion dieser Verbindungen mit Natrium-borhydrid liefert Hexahydro-pyrazolo-isochinoline, durch Deprotonierung erhält man die 2,3,5,6-Tetrahydro-Abkömmlinge, die auch aus dem 1,3-Dipol und Alkinen zugänglich sind.

Die Konstitution der Verbindungen wurde meist aus spektroskopischen Daten erschlossen. Gleichzeitig konnte, z.T. auch auf rein chemischem Wege durch Überführungsreaktionen die Struktur einer Reihe von Cycloaddukten der Dihydroisochinolin-N-arylimine geklärt werden.
2. Die Cycloaddukte aus I und Azomethin-Abkömmlingen ließen sich in ähnlicher Weise in s-Triazolo-isochinolin-Derivate überführen und konstitutionell klären.
3. Die BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung von 1-Aryl-2-(β -aryläthyl)-pyrazolidin-3-onen erwies sich, zumindest bei aktiviertem Arylkern, als neue Möglichkeit zur Darstellung von Pyrazolo-isochinolin-Derivaten.
4. Die Cycloadditionen des 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-(p-nitrophenyl)-imins mit Alkenen und Alkinen wurden studiert. Die Orientierungsphänomene sind mit denen verwandter Systeme identisch.
5. Die Cycloaddukte aus Dihydroisochinolin-N-iminen und Diphenylketen-N-phenylimin sind einer interessanten säurekatalysierten Isomerisierung zugänglich.

LITERATUR-VERZEICHNIS

1. Zusammenfassende Darstellung: W.M. WHALEY und T.R. GOVINDACHARI, Org.Reactions VI, 74 (1951).
2. M. LORA-TAMAYO, R. MADRONERO und G. GARCIA MUNOZ, Chem.Ber. 93, 289 (1960).
3. Zusammenfassende Darstellung: W.M. WHALEY und T.R. GOVINDACHARI, Org. Reactions VI, 151 (1951).
4. Zusammenfassende Darstellung: W.J. GENSLER, Org.Reactions VI, 191 (1951).
5. E. SCHMITZ, Chem.Ber. 91, 1133 (1958).
6. E. SCHMITZ, Chem.Ber. 91, 1495 (1958).
7. Habilitationsschrift R. GRASHEY, Universität München 1965.
8. R. HUISGEN, Angew.Chem. 75, 604 (1963).
9. R. HUISGEN, Angew.Chem. 75, 742 (1963).
- 10.a R. HUISGEN, R. GRASHEY, P. LAUR und H. LEITERMANN, Angew.Chem. 72, 416 (1960).
b R. GRASHEY und K. ADELSBERGER, Angew.Chem. 74, 292 (1962).
c R. GRASHEY, H. LEITERMANN, R. SCHMIDT und K. ADELSBERGER, Angew.Chem. 74, 491 (1962).
d Dissertation R. SCHIFFER, Universität München 1966.
11. Dissertation P. LAUR, Universität München 1962.
12. Dissertation K. ADELSBERGER, Universität München 1965.
- 13.a R. HUISGEN, R. GRASHEY und J. SAUER in S. PATAI, "The Chemistry of Alkenes", Wiley, New York 1964, S. 739.
b R. HUISGEN, Angew.Chem. 80, 329 (1968).
14. K.N. HOUK, J. SIMS, R.E. DUKE, R.W. STROZIER und J.K. GEORGE, J.Amer.chem.Soc. 95, 7287 (1973).
15. K.N. HOUK, J.SIMS, C.R. WATTS und L.J. LUSKUS, J.Amer.chem.Soc. 95, 7301 (1973).
16. R. GRASHEY und M. BAUMANN, Tetrahedron Letters 1969, 2173.
17. R.B. WOODWARD und R. HOFFMANN, "Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie", Verlag Chemie, Weinheim 1970.
18. K. FUKUI, Bull.chem.Soc. (Japan) 39, 498 (1966).
19. HOMO = Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO = Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
20. K. FUKUI, Fortschr.Chem.Forsch. 15, 1 (1970).
- 21.a E. HEILBRONNER und H. BOCK, "Das HMO-Modell und seine Anwendung", Verlag Chemie, Weinheim 1968.

- 21.b M.S. DEWAR, "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry",
Mc Graw Hill, New York 1969.
22. R. SUSTMANN, Tetrahedron Letters 1971, 2717.
23. A. ECKELL, R. HUISGEN, R. SUSTMANN, G. WALLBILICH, D. GRASHEY
und E. SPINDLER, Chem.Ber. 100, 2192 (1967).
24. K. BAST, M. CHRISTL, R. HUISGEN und W. MACK, Chem.Ber. 106, 3312 (1973).
25. Dissertation W. FLIEGE, Universität München 1969.
26. Dissertation R. SUSTMANN, Universität München 1965.
- 27.a E. MÜLLER und W. KREUTZMANN, Liebigs Ann.Chem. 512, 264 (1934).
b E. MÜLLER und D. LUDSTECK, Chem.Ber. 87, 1887 (1954).
28. E. MÜLLER, P. KÄSTNER und W. RUNDEL, Chem.Ber. 98, 711 (1965).
29. R. HUISGEN, R. GRASHEY, M. SEIDEL, G. WALLBILICH, H. KNUPFER
und R. SCHMIDT, Liebigs Ann. Chem. 653, 105 (1963).
30. R. HUISGEN und V. WEBERNDÖRFER, Chem.Ber. 100, 71 (1967).
31. R. HUISGEN, E. AUFDERHAAR und G. WALLBILICH, Chem.Ber. 98,
1476 (1965).
32. R. HUISGEN, K. ADELSBERGER, E. AUFDERHAAR, H. KNUPFER und G. WALL-
BILICH, Mh.Chem. 98, 1618 (1967).
33. R. HUISGEN, M. SEIDEL, G. WALLBILICH und H. KNUPFER, Tetrahedron
17, 3 (1962).
- 34.a H.v.PECHMANN, Ber.dtsch.chem.Ges. 27, 320 (1894).
b H.v.PECHMANN und L. SEEBERGER, Ber.dtsch.chem.Ges. 27, 2121 (1894).
35. F.D. CHATTAWAY und A.J. WALKER, J.chem.Soc. (London) 127, 975 (1925).
36. Dissertation H. KNUPFER, Universität München 1963.
37. R. HUISGEN, M. SEIDEL, J. SAUER, J.W. McFARLAND und G. WALLBILICH,
J.org.Chemistry 24, 892 (1959).
38. J.S. CLOVIS, A. ECKELL, R. HUISGEN und R. SUSTMANN, Chem.Ber. 100,
60 (1967).
39. W.A. GLADSTONE, J.B. AYLWARD und R.O.C. NORMAN, J.chem.Soc. (London)
1969, 258.
40. R. HUISGEN, Angew.Chem. 82, 783 (1970).
- 41.a H. MEERWEIN und K. WUNDERLICH, Angew.Chem. 69, 481 (1957).
b H. MEERWEIN, K. WUNDERLICH und V. HEDERICH, Arch.Pharm. 291, 541 (1958).
42. T. YOSHINO, Y. MANABE und Y. KIKUCHI, J.Amer.chem.Soc. 86, 4670 (1964).
43. M. BUZA und E.J. SNYDER, J.Amer.chem.Soc. 88, 1165 (1966).
44. W. TAYLOR, J.chem.Soc. (London) 1937, 343.
45. E. LATTKE, unveröffentlichte Versuche, Universität München 1972.

46. Die NMR-Spektren wurden mit einem VARIAN-A-60- bzw. VARIAN-HA-60-Gerät aufgenommen. Solvens, wenn nicht anders vermerkt, CCl_4 ; TMS als interner Standard. Die chemischen Verschiebungen sind in τ (ppm) angegeben, die Kopplungskonstanten J in Hz.
47. E.C. TAYLOR und A. McKILLOP, "The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles", Adv.Org.Chem. 7, Wiley, New York 1970; S. 4.
48. J. ELGUERO, R. JACQUIER und D. TIZANE, Bull.Soc.chim.France 1970, 1129.
49. Dissertation O. WUNDERLICH, Universität München, 1974.
50. R. HUISGEN, R. GRASHEY, H. KNUPFER, R. KUNZ und M. SEIDEL, Chem.Ber. 97, 1085 (1964).
51. R. HUISGEN, R. SUSTMANN und G. WALLBILLICH, Chem.Ber. 100, 1786 (1967).
52. J. ELGUERO, R. JACQUIER und D. TIZANE, Bull.Soc.chim. France 1970, 1121.
- 53.a W.P. NORRIS und R.A. HENRY, Tetrahedron Letters 1965, 1213.
 b A. ALEMAGNA, T. BACCHETTI und C. RIZZI, Gazz.chim.ital. 102, 311 (1972).
54. E. BAMBERGER und J. GROB, Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 523 (1901).
55. R. HUISGEN, R. GRASHEY, E. AUFDERHAAR und R. KUNZ, Chem.Ber. 98, 642 (1965).
56. G.A. REYNOLDS und J.F. TINKER, US-Patent 2.743.279; C.A. 51, 488i (1957).
57. A. VILSMEIER, Chemiker Ztg. 75, 133 (1951).
58. R. GRASHEY, Angew.Chem. 74, 155 (1962).
59. H. STAUDINGER, K. CLAR und E. CZAKO, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 1640 (1911).
60. R. GRASHEY und R. SCHMIDT, unveröffentlichte Versuche, Universität München 1962.
61. N. SINGH, Chem.Comm. 1969, 387.
62. R. GOMPPER und W. TÖPFL, Chem.Ber. 95, 2871 (1962).
63. C. JUTZ und H. AMSCHLER, Chem.Ber. 96, 2100 (1963).
64. D.H. CLEMENS, A.J. BELL und J.L. O'BRIEN, J.org.Chem. 29, 2932 (1964).
65. N. WIBERG, Angew.Chem. 80, 809 (1968).
66. H. AHLBRECHT und C. VONDERHEID, Chem.Ber. 106, 2009 (1973).
67. Lit ^{13a}, S. 840, 841.
68. G.F. DUFFIN und J.D. KENDALL, J.chem.Soc. (London) 1954, 408.
69. K.v. AUWERS und H. MAUSS, Liebigs Ann.Chem. 452, 207 (1927).
70. H. BERGS, Chem.Ber. 67, 238 (1934).
71. V. GRIGNARD, C.R. hebd. Séances Acad.Sci. 138, 1049 (1904).
72. M. BARASH und J.M. OSBOND, J.chem.Soc. (London) 1959, 2157.
73. W.E. BACHMANN und D.G. THOMAS, J.Amer.chem.Soc. 64, 94 (1942).

74. R.S. LIVSHITS, M.S. BAINOVA, G.I. GENKIN und N.A. BARANOVA,
J.allg.Chem. (Russ.) 21, 1354 (1951).
75. F.H. HOWELL und D.A.H. TAYLOR, J.chem.Soc. (London) 1956, 4252.
76. R.S. LIVSHITS, M.S. BAINOVA, A.J. GUREVICH und N.A. PREOBAZHENSKIJ,
J. allg.Chem. (Russ.) 23, 525 (1953).
77. G. HAZEBROUCQ, Ann.Chimie 1(5/6), 221, 243, 245 (1966).
78. H. STAUDINGER, Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 1737 (1905).
79. A.D. JOSEY, C.L. DICKINSON, K.C. DEWHIRST und B.C. McKUSICK,
J.org.Chem. 32, 1941 (1967).

LEBENS LAUF

Name: Peter Friedrich Hermann Rabl

Geburtstag: 4. Juli 1943

Geburtsort: München

Eltern: Dr. med. Fritz Rabl, prakt. Arzt
Eva Rabl geb. v. Löwenstein

Ehefrau: Annemarie Rabl, geb. Dünzl (seit 5.4.1968)

Kinder: Julia geb. 27.2.1970; Philipp geb. 26.5.1972

Schulbildung: 1949-1953 Volksschule in Spiegelau und
Fürstenstein (Bayr. Wald)
1953-1962 Hum. Gymnasium in Metten und Passau

Berufsausbildung: WS 1962/63 - SS 1973 Studium der Chemie an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Juli 1965 Diplom-Vorprüfung
April 1969 Diplom-Hauptprüfung
Mai 1969 - April 1970 Diplomarbeit bei
Prof. Dr. R. Grashey
Mai 1970 - Oktober 1973 Doktorarbeit bei
Prof. Dr. R. Grashey

Assistententätigkeit: Chemisches Praktikum für Medizinstudenten
Organ.-chem. Fortgeschrittenen-Praktikum für Chemiker
1.5.1970 als Wiss. Hilfskraft, seit 30.9.1971 als Verwalter
der Dienstgeschäfte eines wiss. Assistenten.

